Campbell

Urología

Director Jefe

Patrick C. Walsh, MD

Profesor David Hall McConnell
Director, Departamento de Urología
The Johns Hopkins University School of Medicine
Jefe de Urología
The James Buchanan Brady Urological Institute
The Johns Hopkins Medical Institutions
Baltimore, Maryland

Directores

Alan B. Retik

Profesor de Cirugía (Urología)
Harvard Medical School
Jefe, Departamento de Urología
Children's Hospital
Boston, Massachusetts

E. Darracott Vaughan, (h.) MD

Profesor James J. Colt de Urología
Weill Medical College of Cornell University
Presidente Emérito
Departamento de Urología
The New York –Presbyterian Hospital
New York, New York

Alan J. Wein, MD

Profesor y Presidente, División de Urología
University of Pennsylvania School of Medicine
Jefe de Urología
University of Pennsylvania Health System
Philadelphia, Pennsylvania

Subdirectores

Louis R. Kavoussi, MD

Vicepresidente y Profesor Distinguido Patrick C. Walsh de Urología
Director, División de Endourología
The James Buchanan Brady Urological Institute
The Johns Hopkins Medical Institutions
Baltimore, Maryland

Andrew C. Novick, MD

Presidente, Instituto de Urología
The Cleveland Clinic Foundation
Profesor de Cirugía (Urología)
Ohio State University School of Medicine
Cleveland, Ohio

Alan W. Partin, MD, PhD

Profesor Distinguido Bernard L. Schwartz de Oncología Urológica
The James Buchanan Brady Urological Institute
The Johns Hopkins Medical Institutions
Baltimore, Maryland

Craig A. Peters, MD

Profesor Asociado de Cirugía (Urología)
Harvard Medical School
Profesor Asociado de Urología
Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Children's Hospital
Boston, Massachusetts

Campbell

Urología

8ª EDICIÓN

TOMO 1

EDITORIAL MEDICA panamericana

BUENOS AIRES - BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - SÃO PAULO
e-mail: info@medicapanamericana.com
www.medicapanamericana.com

Título del original en inglés
CAMPBELL'S UROLOGY, 8th edition
© 2002 Saunders, An Imprint of Elsevier Science, Philadelphia
© Libermed Verlag, S.A., Montevideo, Uruguay

Traducción de
EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
efectuada por los doctores Horacio Andreani, Silvia Cwi, Octavio Giovaniello, Diana Klajn, Karen Mikkelsen, Marta Papponetti, Ubaldo Patrone, Silvia Rondinone, Silvia Rosenthal

Los editores han hecho todos los esfuerzos para localizar a los poseedores del copyright del material fuente utilizado. Si inadvertidamente hubieran omitido alguno, con gusto harán los arreglos necesarios en la primera oportunidad que se les presente para tal fin.

Gracias por comprar el original. Este libro es producto del esfuerzo de profesionales como usted, o de sus profesores, si usted es estudiante. Tenga en cuenta que fotocopiarlo es una falta de respeto hacia ellos y un robo de sus derechos intelectuales.

La medicina es una ciencia en permanente cambio. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplían nuestro conocimiento, se requieren modificaciones en las modalidades terapéuticas y en los tratamientos farmacológicos. Los autores de esta obra han verificado toda la información con fuentes confiables para asegurarse de que ésta sea completa y acorde con los estándares aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, en vista de la posibilidad de un error humano o de cambios en las ciencias médicas, ni los autores, ni la editorial o cualquier otra persona implicada en la preparación o la publicación de este trabajo, garantizan que la totalidad de la información aquí contenida sea exacta o completa y no se responsabilizan por errores u omisiones o por los resultados obtenidos del uso de esta información. Se aconseja a los lectores confirmarla con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se recomienda a los lectores revisar el prospecto de cada fármaco que planean administrar para cerciorarse de que la información contenida en este libro sea correcta y que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia con relación a fármacos nuevos o de uso infrecuente.

EDITORIAL MEDICA panamericana

Visite nuestra página web:
http://www.medicapanamericana.com

ARGENTINA
Marcelo T. de Alvear 2145 (C1122AAG) - Buenos Aires, Argentina
Tel.: (54-11) 4821-5520 / 2066 / Fax (54-11) 4821-1214
e-mail: info@medicapanamericana.com

COLOMBIA
Carrera 7a A Nº 69-19 - Santa Fe de Bogotá DC.
Tel.: (57-1) 235-4068 / Fax: (57-1) 345-0019
e-mail: infomp@medicapanamericana.com.co

ESPAÑA
Alberto Alcocer 24 (28036) - Madrid, España
Tel.: (34)91 1317800 / Fax: (34)91 1317805
e-mail: info@medicapanamericana.es

MÉXICO
Calzada de Tlalpan Nº 5022 entre Tezoquipa y Michoacán
Colonia La Joya - Delegación Tlalpan - 14090 - México D.F.
Tel.: (52-55) 5573-2300 / Fax: (52-55) 5655-0381
e-mail: infomp@medicapanamericana.com.mx

VENEZUELA
Edificio Polar, Torre Oeste, Piso 6, Of. 6-C
Plaza Venezuela, Urbanización Los Caobos,
Parroquia El Recreo, Municipio Libertador - Caracas
Depto. Capital
Tel.: (58-212) 793-2857/6906/5985/1666 / Fax: (58-212) 793-5885
e-mail: info@medicapanamericana.com.ve

ISBN 950-06-0440-X - Tomo 1
950-06-5089-4 - Obra completa
84-7903-845-4 - Tomo 1
84-7903-849-7 - Obra completa

Campbell: Urología / Patrikc C. Walsh...[et al.]. -8ª ed. - Tomo 1 - Buenos Aires: Médica Panamericana, 2004.
932 p. ; 28×20 cm.

ISBN 950-06-0440-X

1. Urología. I. Walsh, Patrick C.
CDD 616.6

Fecha de catalogación: 12-07-04

IMPRESO EN LA ARGENTINA



Hecho el depósito que dispone la ley 11.723.
Todos los derechos reservados.
Este libro o cualquiera de sus partes
no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables,
ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio,
ya sean mecánicos o electrónicos, fotocopiadoras,
grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo
de Editorial Médica Panamericana S.A.

© 2004. EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
Marcelo T. de Alvear 2145 - Buenos Aires - Argentina
EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
Alberto Alcocer 24 - Madrid - España

Esta edición se terminó de imprimir y encuadernar
en el mes de agosto de 2004
en los talleres de Compañía Gráfica Internacional S.A.
Av. Amancio Alcorta 1695, Buenos Aires. Argentina

COLABORADORES

Mark C. Adams, MD
Profesor Asociado de Urología y Pediatría, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Reconstrucción del tracto urinario en niños

Harold J. Alfert, MD
Departamento de Urología, The Johns Hopkins University School of Medicine; Profesor Adjunto, James Buchanan Brady Urological Institute, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland
Prostatectomía retropúbica y suprapúbica a cielo abierto

Rodney A. Appell, MD
Profesor de Urología, Baylor College of Medicine; Presidente F. Brantley Scott, Departamento de Urología, St. Luke's Episcopal Hospital, Houston, Texas
Tratamiento con inyecciones para la incontenencia urinaria

Anthony Atala, MD
Profesor Asociado de Cirugía, Harvard Medical School; Director, Programa de Reconstrucción Genitourinaria, Asociado en Cirugía (Urología), Children's Hospital, Boston, Massachusetts
Reflujo vesicoureteral y megauréter; Perspectivas de la ingeniería tisular en la cirugía reconstructiva

David M. Barrett, MD
Profesor de Urología, Tufts University School of Medicine, Boston; CEO, Presidente, Comité de Gobernadores y Médico Consultor Mayor, Lahey Clinic, Burlington, Massachusetts
Implante del esfínter genitourinario artificial

Bruce J. Barron, MD
Profesor, University of Texas Medical School, Houston, Texas
Diagnóstico por imágenes del tracto urinario. Principios básicos

John M. Barry, MD
Jefe, División de Urología y División de Trasplante de Órganos Abdominales, Oregon Health and Science University; Cirujano de Planta, University Hospital and Doernbecher Children's Hospital, Portland, Oregon
Trasplante renal

Stuart B. Bauer, MD
Profesor de Cirugía (Urología), Harvard Medical School; Asociado Mayor en Urología, Children's Hospital, Boston, Massachusetts
Anomalías del tracto urinario superior; Disfunción miccional en niños: neurogénica y no neurogénica

Clair J. Beard, MD
Profesor Adjunto de Radioterapia Oncológica, Harvard Medical School; Presidente Adjunto de Radioterapia Oncológica Genitourinaria, Brigham and Women's Hospital, Dana Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts
Radioterapia para el cáncer de próstata

Mark F. Bellinger MD
Profesor Clínico de Urología, University of Pittsburgh School of Medicine; Médico Concurrente, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
Anormalidades de los testículos y el escroto y su manejo quirúrgico

Mitchell C. Benson, MD
Profesor George F. Cahill de Urología, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Director de Oncología Urológica, New York –Presbyterian Hospital- Columbia Campus, New York, New York
Derivación urinaria continente cutánea

Richard E. Berger, MD
Profesor de Urología, University of Washington Medical School, Seattle, Washington
Enfermedades de transmisión sexual: las enfermedades clásicas

Jay T. Bishoff, MD
Profesor Clínico Adjunto de Cirugía, University of Texas Health Science, San Antonio; Director, Sección de Endourología, Wilford Hall Medical Center, Lackland AFB, Texas
Cirugía laparoscópica del riñón

Jerry G. Blaivas, MD
Profesor Clínico de Urología, Weill Medical College of Cornell University; Cirujano Concurrente, New York. Presbyterian Hospital and Lenox Hill Hospital, New York, New York
Incontinencia urinaria: revisión de la fisiopatología, la evaluación y el manejo

Jon D. Blumenfeld, MD
Profesor Asociado de Medicina, Weill Medical College of Cornell University; Concurrente Asociado en Medicina, The Rogosin Institute, New York: Presbyterian Hospital, New York, New York
Fisiología y fisiopatología renales; Las glándulas suprarrenales

Joseph G. Borer, MD
Docente en Cirugía (Urología), Harvard Medical School; Adjunto en Urología, Children's Hospital, Boston, Massachusetts
Hipospadias

George J. Bosl, MD
Profesor de Medicina, Weill Medical College of Cornell University; Presidente, Departamento de Medicina, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York
Cirugía de los tumores testiculares

Charles B. Brendler, MD
Profesor y Presidente, Sección de Urología, Departamento de Cirugía, University of Chicago School of Medicine, Chicago, Illinois
Evaluacion del paciente urológico: anamnesis, examen físico y análisis de orina

Gregory A. Broderick, MD
Profesor de Urología, Mayo Medical School, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida
Evaluación y manejo no quirúrgico de la disfunción eréctil y el priapismo

James D. Brooks, MD
Profesor Adjunto de Urología, Stanford University School of Medicine, Stanford, California
Anatomía del tracto urinario inferior y los genitales masculinos

Jeffrey A. Cadeddu, MD
Profesor Adjunto, Departamento de Urología, y Director, Centro Clínico para el Tratamiento del Cáncer Urológico Mínimamente Invasivo, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas
Otras aplicaciones de la cirugía laparoscópica

Steven C. Campbell, MD, PhD
Profesor Asociado de Urología; Codirector de Oncología Urológica, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois
Tumores renales

Douglas A. Canning, MD
Profesor Asociado de Cirugía (Urología), The University of Pennsylvania School of Medicine; Director, Urología Pediátrica, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania
Evaluación urológico del paciente pediátrico

Michael A. Carducci, MD
Profesor Asociado de Oncología y Urología, Johns Hopkins University School of Medicine; Jefe, Programa de Desarrollo de Drogas – Centro de Oncología, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland
Quimioterapia para cáncer de próstata resistente al tratamiento hormonal

Lesley K. Carr, MD, FRCSC
Conferencista, División de Urología, University of Toronto Medical School; Director del Women's Pelvic Health Center, Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canadá
Cirugía reconstructiva vaginal para la incontinencia esfinteriana y el prolapso

Michael C. Carr, MD, PhD
Profesor Adjunto de Urología, Departamento de Cirugía, University of Pennsylvania School of Medicine; Cirujano Concurrente, Urología Pediátrica, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania
Anomalías y cirugía de la unión pieloureteral en los niños

Peter R. Carroll, MD
Profesor y Presidente, Departamento de Urología, University of California –San Francisco, San Francisco, California
Crioterapia para el cáncer de próstata

H. Ballentine Carter, MD
Profesor de Urología y Oncología, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Instrumentación básica y citoscopia; Diagnóstico y estadificación del cáncer de próstata

Michael B. Chancellor, MD
Profesor de Urología; Director, Neurourología y Urología Femenina, University of Pittsburgh School of Medicine; Pittsburgh, Pennsylvania
Fisiología y farmacología de la vejiga y de la uretra

Robert Chevalier, MD
Profesor y Presidente Benjamin Armistead Shepherd, Departamento de Pediatría, University of Virginia;

Pediatra Concurrente, Children's Medical Center, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Función renal en el feto, el neonato y el niño

Ralph V. Clayman, MD
Profesor y Presidente, Departamento de Urología, University of California –Irvine, Irvine, California
Bases de la cirugía laparoscópica urológica

J. Quentin Clemens, BS, MD
Profesor Adjunto de Urología, Northwestern University College of Medicine, Chicago, Illinois
Cabestrillos pubovaginales

John M. Corman, MD
Profesor Clínico Adjunto, Departamento de Urología, University of Washington; Urólogo de Planta, Virginia Mason Medical Center, Seattle, Washington
SIDA y afecciones relacionadas

Paul J. Cozzi, MD
Departamento de Cirugía de la University of New South Wales, Pitney Clinical Sciences Building, St. George Hospital, Sydney, Australia.
Cirugía del carcinoma de pene y de la uretra

Juanita Crook, MD
Profesora Asociada de Radioterapia Oncológica, University of Toronto; Radioterapeuta Oncóloga, Princess Margaret Hospital, Toronto, Ontario
Radioterapia para el cáncer de próstata

Anthony V. D'Amico, MD, PhD
Profesor Asociado de Radioterapia Oncológica, Harvard Medical School; Jefe, Radioterapia Oncológica Genitourinaria, Brigham and Women's Hospital, Dana Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts
Radioterapia para el cáncer de próstata

Jean B. deKernion, MD
Profesor y Presidente, Departamento de Urología, University of California –Los Angeles, Los Angeles, California
Epidemiología, etiología y prevención del cáncer de próstata

Joseph Del Pizzo, MD
Profesor Adjunto de Urología, Sección de Cirugía Laparoscópica Mínimamente Invasiva, y Director de Cirugía Laparoscópica, Departamento de Urología, Weill Medical College of Cornell University, The New York –Presbyterian Hospital, New York, New York
Las glándulas suprarrenales

Theodore L. DeWeese, MD, PhD
Profesor Adjunto de Oncología, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Radioterapeuta Oncólogo, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland
Radioterapia para el cáncer de próstata

David A. Diamond, MD
Profesor Asociado de Cirugía (Urología), Harvard Medical School; Asociado en Urología, Children's Hospital, Boston, Massachusetts
Diferenciación sexual: normal y anormal

Caner Z. Dinlenc, MD
Profesor Adjunto de Urología, Albert Einstein College of Medicine; Médico a Cargo de Endourología y Enfermedades Litiásicas, Beth Israel Medical Center, New York, New York
Abordajes percutáneos del tracto urinario superior

Roger Dmochowski, MD, FACS
Director Médico, North Texas Center for Urinary Control, Fort Worth' Texas
Cirugía para la fístula vesicovaginal, la fístula uretrovaginal y el divertículo uretral

Steven G. Docimo, MD
Profesor de Urología, University of Pittsburgh School of Medicine; Pittsburgh's Children's Hospital, Pittsburgh, Pennsylvania
Endourología y laparoscopia pediátricas

S. Machele Donat, MD
Médico Concurrente Adjunto en Urología, Cornell University Medical College; Cirujano Concurrente Adjunto, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York Hospital –Cornell Medical Center, New York, New York
Cirugía del carcinoma de pene y de uretra

James A. Eastham, MD
Profesor Asociado, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York
Prostatectomía radical

Mario A. Eisenberger, MD
Profesor de Oncología y Urología, Johns Hopkins University; Médico de Planta Activo de Tiempo Completo, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland
Quimioterapia para el cáncer de próstata resistente al tratamiento hormonal

Jack S. Elder, MD
Profesor de Urología y Pediatría, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio; Director de Urología Pediátrica, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, Ohio
Anomalías de los genitales en los varones y su manejo quirúrgico

Jonathan I. Epstein, MD
Profesor de Anatomía Patológica, Urología y Oncología, The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland
Anatomía patológica de las neoplasias prostática

Andrew P. Evan, PhD
Profesor de Anatomía, Departamento de Anatomía y Biología Celular, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Manejo quirúrgico de la litiasis urinaria

Robert L. Fairchild, PhD
Departamento de Inmunología, Instituto Urológico, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio
Principios básicos de inmunología en urología

Diane Felsen, PhD
Profesora Asociada en Investigación de Farmacología en Urología, Weill Medical College of Cornell University, New York, New York
Fisiopatología de la obstrucción del tracto urinario

Amr Fergany, MD
Becario, Instituto Urológico, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio
Hipertensión renovascular y nefropatía isquémica

James H. Finke, PhD
Departamento de Inmunología, Instituto Urológico, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio
Principios básicos de inmunología en urología

John M. Fitzpatrick, MCh, FRCSI, FRCS
Profesor y Presidente, Departamento Académico de Cirugía, Mater Misericordial Hospital and University College, Dublin, Irlanda
Manejo mínimamente invasivo y endoscópico de la hiperplasia prostática benigna

Stuart M. Flechner, MD
Sección de Trasplante Renal, Instituto Urológico, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio
Principios básicos de inmunología en urología

Jenny J. Franke, MD
Profesora Adjunta, Departamento de Urología, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Manejo de la obstrucción de las vías urinarias superiores

John P. Gearhart, MD
Profesor de Urología Pediátrica y Profesor de Pediatría, Johns Hopkins University School of Medicine; Jefe y Director de Urología Pediátrica, Brady Urological Institute, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland
Extrofia, epispadias y otras anomalías vesicales

Glenn S. Gerber, MD
Profesor Asociado, Departamento de Cirugía (Urología), University of Chicago School of Medicine, Chicago, Illinois
Evaluación del paciente urológico: anamnesis, examen físico y análisis de orina

Robert P. Gibbons, MD
Profesor Clínico de Urología, University of Washington, Seattle, Washington; Urólogo Emérito de Planta, Sección de Urología y Trasplante, Virginia Mason Medical Center, Seattle, Washington
Prostatectomía perineal radical

Inderbir S. Gill, MD, MCh
Jefe, Sección de Cirugía Laparoscópica y Mínimamente Invasiva, Instituto Urológico, y Director, The Minimally Invasive Surgery Center, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio
Bases de la cirugía laparoscópica urológica

Kenneth I. Glassberg, MD
Profesor de Urología, Director de la División de Urología Pediátrica, State University of New York, Downstate Medical Center, Brooklyn, New York
Disgenesia renal y nefropatía quística

David A. Goldfarb, MD
Jefe, Sección de Trasplante Renal, Instituto Urológico, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio
Etiología, patogenia y manejo de la insuficiencia renal

Stanford M. Goldman, MD
Profesor de Radiología y Urología, University of Texas –Houston Medical School; Jefe, Radiología Genitourinaria, Memorial Hermann Hospital, Houston, Texas
Diagnóstico por imágenes del tracto urinario. Principios básicos

Marc Goldstein, MD
Profesor de Urología y Profesor de Medicina Reproductiva, Weill Medical College of Cornell University; Cirujano Jefe de Medicina y Cirugía Reproductiva Masculina y Director Ejecutivo Adjunto, Cornell Institute for Reproductive Medicine, New York Weill Cornell Medical Center, New York, New York
Manejo quirúrgico de la infertilidad masculina y otros trastornos escrotales

Edmond T. Gonzales, (h.), MD
Profesor de Urología, Departamento de Urología Scott, Baylor College of Medicine; Jefe, Servicio de Urología, Texas Children's Hospital, Houston, Texas
Válvulas uretrales posteriores y otras anomalías uretrales

Richard W. Grady, MD
Profesor Adjunto, The University of Washington Medical School; Jefe Adjunto, Urología Pediátrica, Children's Hospital and Regional Medical Center, Seattle, Washington
Técnica quirúrgica para la reconstrucción en un estadio del complejo extrofia-epispadias

Asnat Groutz, MD
Conferencista, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University; Unidad de Uroginecología, Lis Maternity Hospital, Tel Aviv Medical Center, Tel Aviv, Israel
Incontinencia urinaria: revisión de la fisiopatología, la evaluación y el manejo

Frederick A. Gulmi, MD
Profesor Adjunto de Urología, State University of New York Health Sciences Center en Brooklyn; Urólogo Concurrente, Brookdale University Hospital and Medical Center, Brooklyn, New York
Fisiopatología de la obstrucción del tracto urinario

Michael L. Guralnick, MD, FRCSC
Profesor Adjunto de Cirugía (Urología), Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin
La evaluación neurourológica; Cirugía de suspensión retropúbica para la incontinencia femenina

Misop Han, MD
Jefe de Residentes de Urología, Departamento de Urología, The Johns Hopkins University School of Medicine; Jefe de Residentes, James Buchanan Brady Urological Institute, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland
Prostatectomía retropúbica y suprapúbica a cielo abierto

Philip M. Hanno, MD
Urólogo Concurrente, Hospital de la University of Pennsylvania; Director Médico, Departamento de Eficacia Clínica y Mejoramiento de la Calidad, University of Pennsylvania Health System, Philadelphia, Pennsylvania
Cistitis intersticial y afecciones relacionadas

Matthew Hardy, MD
Consejo de Población, Rockefeller University, New York, New York
Fisiología reproductiva masculina

Harry W. Herr, MD
Profesor de Urología, Cornell University Medical College; Cirujano Concurrente, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; New York Hospital – Cornell Medical Center, New York, New York
Cirugía del carcinoma de pene y de uretra

Sender Herschorn, BSc, MDCM, FRCSC
Profesor y Presidente, División de Urología, University of Toronto; Director, Unidad de Urodinámica, Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canadá
Cirugía reconstructiva vaginal para la incontinencia esfinteriana y el prolapso

Stuart S. Howards, MD
Profesor de Urología, University of Virginia Medical School; Jefe, Urología Pediátrica, Children's Medical Center, University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia
Función renal en el feto, el neonato y el niño

Mark Hurwitz, MD
Profesor Adjunto de Radioterapia Oncológica, Harvard Medical School; Subjefe de Radioterapia Oncológica Genitourinaria, Brigham and Women's Hospital, Dana Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts
Radioterapia para el cáncer de próstata

Jonathan P. Jarow, MD
Profesor Asociado de Urología, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Infertilidad masculina

Thomas W. Jarrett, MD
Profesor Asociado y Jefe, División de Endourología, Johns Hopkins University School of Medicine; Jefe de Endourología, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland
Manejo de los tumores uroteliales de la pelvis renal y el uréter

Venkata R. Jayanthi, MD
Profesor Adjunto Clínico, Sección de Urología Pediátrica, Children's Hospital, División de Urología, Departamento de Cirugía, The Ohio State University Medical Center; Director, Educación de Residentes, Sección de Urología Pediátrica, Children's Hospital, Columbus, Ohio
Disfunción miccional en los niños: neurogénica y no neurogénica

V. Keith Jiminez, MD
Jefe de Residentes, Departamento de Urología, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia
Cirugía del cáncer de vejiga

Christopher W. Johnson,MD
Residente, Departamento de Urología, College of Physicians and Surgeons of Columbia University, and New York –Presbyterian Hospital- Columbia Campus, New York, New York
Tuberculosis y enfermedades parasitarias del aparato genitourinario

Warren D. Johnson, (h.), MD
Profesor B. H. Kean de Medicina Tropical y Jefe, División de Medicina Internacional y Enfermedades Infecciosas, Weill Medical College of Cornell University; Médico Concurrente, New York –Presbyterian Hospital- Cornell Campus, New York, New York
Tuberculosis y enfermedades parasitarias del aparato genitourinario

Gerald H. Jordan, MD
Profesor y Presidente, Departamento de Urología, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, Virginia
Cirugía de la disfunción eréctil; Cirugía del pene y de la uretra

David B. Joseph, MD
Profesor de Cirugía, University of Alabama en Birmingham, Birmingham, Alabama; Jefe de Urología Pediátrica, Children's Hospital, Birmingham, Alabama
Reconstrucción del tracto urinario en niños

John N. Kabalin, MD
Profesor Adjuntode Cirugía, Sección de Cirugía Urológica, University of Nebraska College of Medicine, Omaha; Regional West Medical Center, Scottsbluff, Nebraska
Anatomía quirúrgica del retroperitoneo, los riñones y los uréteres

Martin Kaefer, MD
Profesor Adjunto, Urología Pediátrica, James Whitcomb Riley Hospital for Children, Indianapolis, Indiana
Manejo quirúrgico de la intersexualidad, la malformación cloacal y otras anomalías de los genitales en las niñas

Irving Kaplan, MD
Profesor Adjunto del Joint Center for Radiation Oncology, Harvard Medical School; Radioterapeuta oncológico, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Radioterapia para el cáncer de próstata

Louis R. Kavoussi, MD
Profesor Distinguido Patrick C. Walsh, Johns Hopkins University School of Medicine; Vicepresidente, The James Buchanan Brady Urological Institute, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland
Cirugía laparoscópica del riñón

Akira Kawashima, MD, PhD
Profesor Asociado, Departamento de Radiología, Mayo Medical School; Consultor Mayor, Departamento de Radiología, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
Diagnóstico por imágenes del tracto urinario. Principios básicos

Michael A. Keating, MD
Profesor Clínico de Urología, University of South Florida, Tampa, Florida; Presidente, Departamento de Cirugía Infantil, Arnold Palmer Hospital for Children and Women, Orlando, Florida
Reflujo vesicoureteral y megauréter

Kurt Kerbl, MD
Profesor Asociado de Urología, Alle Kassen, Kirchdorf, Austria
Bases de la cirugía laparoscópica urológica

Adam S. Kibel, MD
Profesor Adjunto de Cirugía Urológica, Washington University School of Medicine; Médico Concurrente, Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, Missouri
Genética molecular y biología del cáncer

Stephen A. Koff, MD
Profesor de Cirugía, Ohio State University Medical Center, Columbus, Ohio; Jefe, Urología Pediátrica, Children's Hospital, Columbus, Ohio
Disfunción miccional en los niños: neurogénica y no neurogénica

John N. Krieger, MD
Profesor, University of Washington; Urólogo de Planta, Puget Sound VA Medical Center, Seattle, Washington
SIDA y afecciones relacionadas

Lamk M. Lamki, MD
Profesor de Radiología y Jefe de Medicina Nuclear, Departamento de Radiología, University of Texas Medical School en Houston, Houston, Texas
Diagnóstico por imágenes del tracto urinario. Principios básicos

Jay C. Lee, MD
University of Washington, Seattle, Washington
Enfermedades de transmisión sexual: las enfermedades clásicas

Herbert Lepor, MD
Profesor y Presidente Martin Spatz, Departamento de Urología, New York University School of Medicine; Jefe de Cirugía Urológica, New York University Medical Center, New York, New York
Evaluación y manejo no quirúrgico de la hiperplasia prostática benigna

Ronald W. Lewis, MD
Presidente Witherington en Urología, Profesor de Cirugía, Jefe de Urología, Medical College of Georgia, Augusta, Georgia
Cirugía de la disfunción eréctil

Evangelos N. Liatsikos, MD
Instructor de Urología, University of Patras Medical School, University Hospital, Rio-Patras, Grecia
Abordajes percutáneos del tracto urinario superior

David A. Lifshitz, MD
Conferencista, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv; Jefe, Servicio de Endourología, Rabin Medical Center, Petach Tikva, Israel
Manejo quirúrgico de la litiasis urinaria

James E. Lingeman, MD
Profesor Clínico, Departamento de Urología, Indiana University School of Medicine; Director de Investigación, Methodist Hospital Institute for Kidney Stone Disease, Indianapolis, Indiana
Manejo quirúrgico de la litiasis urinaria

Franklin C. Lowe, MD, MPH
Profesor Asociado de Urología Clínica, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Director Asociado, Urología, St. Luke's/Roosevelt Hospital Center, New York, New York
Tuberculosis y enfermedades parasitarias del aparato genitourinario; Evaluación y manejo no quirúrgico de la hiperplasia prostática benigna

Tom F. Lue, MD
Profesor y Vicepresidente, Departamento de Urología, University of California, San Francisco, San Francisco, California
Fisiología de la erección peniana y fisiopatología de la disfunción eréctil y el priapismo; Evaluación y manejo no quirúrgico de la disfunción eréctil y el priapismo

Donald F. Lynch, (h.), MD
Profesor de Urología y Profesor de Obstetricia Clínica y Ginecología, Eastern Virginia School of Medicine; Oncólogo Urológico y Consultor Urológico, Sentara Hospitals, Southside Virginia, Norfolk, Virginia y Virginia Beach, Virginia, y Howard and Georgianna Jones Institute for Reproductive Medicine, Norfolk, Virginia
Tumores del pene

Stanley Bruce Malkowicz, MD
Profesor Asociado de Urología, University of Pennsylvania School of Medicine; Jefe de Urología, Philadelphia VA Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania
Manejo del cáncer de vejiga superficial

David J. Margolis, MD, PhD
Profesor Asociado de Dermatología y Epidemiología, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Enfermedades cutáneas de los genitales externos masculinos; Atlas color de dermatología genital

Fray F. Marshall, MD
Profesor de Urología, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia
Cirugía del cáncer de vejiga

Jack W. McAninch, MS, MD
Profesor de Urología, University of California – San Francisco; Jefe de Urología, San Francisco General Hospital, San Francisco, California
Traumatismo genitourinario

John D. McConnell, MD
Profesor de Urología y Vicepresidente Ejecutivo de Administración, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas
Etiología, fisiopatología, epidemiología y evolución natural de la hiperplasia prostática benigna

W. Scott McDougal, MD
Profesor de Urología, Walter S. Kerr, hijo, Harvard Medical School; Jefe de Urología, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Uso de segmentos intestinales y derivación urinaria

Elspeth M. McDougall, MD
Profesor de Cirugía Urológica, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee
Abordajes percutáneos del tracto urinario superior

Edward J. McGuire, MD
Profesor de Urología, The University of Michigan, Ann Arbor, Michigan
Cabestrillos pubovaginales

James McKiernan, MD
Profesor Adjunto, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Médico Concurrente Adjunto, New York –Presbyterian Hospital, New York, New York
Cirugía de los tumores testiculares

Winston K. Mebust, MD
Presidente Emérito y Profesor, Departamento de Urología, Kansas University Medical Center, Kansas City, Kansas
Manejo mínimamente invasivo y endoscópico de la hiperplasia prostática benigna

Mani Menon, MD
Profesor de Urología, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio; Presidente/Director Distinguido The Raj and Padma Vattikuti, Vattikuti Urology Institute, Henry Ford Health System, Detroit, Michigan
Litiasis urinaria: etiología, diagnóstico y manejo médico

Anoop M. Meraney, MD
Becario, Cirugía Laparoscópica y Mínimamente Invasiva, Cleveland Clinic Foundation Urological Institute, Cleveland, Ohio
Bases de la cirugía laparoscópica urológica

Edward M. Messing, MD
Presidente, Departamento de Urología, University of Rochester, Rochester, New York
Tumores uroteliales del tracto urinario

Michael E. Mitchell, MD
Profesor, The University of Washington Medical School; Jefe, División de Urología Pediátrica, Children's Hospital and Regional Medical Center, Seattle, Washington
Técnica quirúrgica para la reconstrucción en un estadio del complejo extrofia-epispadias

Joseph V. Nally, (h.), MD
Nefrólogo de Planta y Director del Pograma de Becas, Departamento de Nefrología e Hipertensión, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio
Etiología, patogenia y manejo de la insuficiencia renal

Joel B. Nelson, MD
Profesor y Presidente The Frederic N. Schwentker, Departamento de Urología, University of Pittsburgh School of Medicine; Médico Concurrente, UPMC Presbyterian Hospital, UPMC Shadyside Hospital, Pittsburgh, Pennsylvania
Genética molecular y biología del cáncer

J. Curtis Nickel, MD
Profesor de Urología, Queen's University; Urólogo de Planta, Kingston General Hospital, Kingston, Ontario, Canadá
Prostatitis y trastornos relacionados

Victor W. Nitti, MD
Profesor Asociado y Vicepresidente, Departamento de Urología, New York University School of Medicine, New York, New York
Incontinencia posprostatectomía

H. Norman Noe, MD
Jefe de Urología Pediátrica, University of Tennessee Health Science Center; Jefe de Urología Pediátrica, LeBonheur Children's Medical Center, Memphis, Tennessee
Enfermedad renal en la infancia

Andrew C. Novick, MD
Profesor de Cirugía (Urología), Ohio State University School of Medicine; Presidente, Instituto Urológico, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio
Hipertensión renovascular y nefropatía isquémica; Tumores renales; Cirugía del riñón

Carl A. Olsson, MD
Profesor y Presidente, Departamento de Urología, College of Physicians and Surgeons, Columbia University; Director de la Clínica Urológica Squier y Jefe de Urología, New York –Presbyterian Hospital, Columbia Presbyterian Campus, New York, New York
Derivación urinaria continente cutánea

John M. Park, MD
Profesor Adjunto de Urología y Director de la División de Urología Pediátrica, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan
Desarrollo normal y anormal del sistema urogenital

Alan W. Partin, MD, PhD
Profesor de Urología, Oncología y Anatomía Patológica, Departamento de Urología, The Johns Hopkins University School of Medicine; Profesor Distinguido Bernard, L. Schwartz de Oncología Urológica, The James Buchanan Brady Urological Institute, The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland
Biología molecular, endocrinología y fisiología de la próstata y las vesículas seminales; Prostatectomía retropúbica y suprapúbica a cielo abierto

Christopher K. Payne, MD
Profesor Asociado de Urología, Stanford University Medical School; Director, Urología y Neurourología femeninas, Stanford Medical Center, Stanford, California
Incontinencia urinaria: manejo no quirúrgico

Craig A. Peters, MD
Profesor Asociado de Cirugía (Urología), Harvard Medical School; Profesor Asociado de Urología, Children's Hospital, Boston, Massachusetts
Urología perinatal; Endourología y laparoscopia pediátricas

Curtis A. Pettaway, MD
Profesor Asociado de Urología y Oncólogo Urológico, University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas
Tumores del pene

Robert E. Reiter, MD
Profesor Asociado, Departamento de Urología, University of California, Los Angeles; Director Adjunto, Programa de Cáncer de Próstata, Jousson Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, California
Epidemiología, etiología y prevención del cáncer de próstata

Martin I. Resnick, MD
Profesor Lester Persky y Presidente, Departamento de Urología, Case Western Reserve University School of Medicine; Director, Departamento de Urología, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio
Litiasis urinaria: etiología, diagnóstico y manejo médico

Neil M. Resnick, MD
Profesor y Jefe, División de Gerontología y Medicina Geriátrica, University of Pittsburgh Medical Center Health System, Pittsburgh, Pennsylvania
Incontinencia y disfunción miccional geriátrica

Alan B. Retik, MD
Profesor de Cirugía (Urología), Harvard Medical School; Jefe, Departamento de Urología, Children's Hospital, Boston, Massachusetts
Uréter ectópico, ureterocele y otras anomalías del uréter; Hipospadias

Jerome P. Richie, MD
Profesor Elliott C. Cutler de Cirugía y Presidente del Programa Harvard en Urología (Área de Longwood), Harvard Medical School; Jefe de Urología, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Neoplasias del testículo

Richard C. Rink, MD
James Whitcomb Riley Hospital for Children, Indianapolis, Indiana
Manejo quirúrgico de la intersexualidad, la malformación cloacal y otras anomalías de los genitales en las niñas

Michael Ritchey, MD
Profesor de Cirugía y Pediatría, Director, División de Urología, University of Texas –Houston Medical School, Houston, Texas
Oncología urológica pediátrica

Ronald Rodríguez, MD, PhD
Profesor Adjunto de Urología, Oncología Médica, Medicina Celular y Molecular, Johns Hopkins University School of Medicine, The James Buchanan Brady Urological Institute, Baltimore, Maryland
Biología molecular, endocrinología y fisiología de la próstata y las vesículas seminales

Claus G. Roehrborn, MD
Profesor y Presidente, Departamento de Urología, The University of Texas Southwestern Medical Center; Jefe Concurrente, Zale Lipshy University Medical Center, Sección de Urología, VA Medical Center, Dallas, Texas
Etiología, fisiopatología, epidemiología y evolución natural de la hiperplasia prostática benigna

Shane Roy, III, MD
Profesor de Pediatría, Sección de Nefrología Pediátrica, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Tennessee
Enfermedad renal en la infancia

Arthur I. Sagalowsky, MD
Profesor de Urología, Jefe de Oncología Urológica, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas
Manejo de los tumores uroteliales de la pelvis renal y el uréter

Carl M. Sandler, MD
Profesor y Presidente de Cirugía (Urología), The University of Texas Medical School –Houston; Profesor Adjunto de Radiología, Baylor College of Medicine, Houston, Texas
Diagnósticos por imágenes del tracto urinario. Principios básicos

Jay I. Sandlow, MD
Profesor Asociado, Director de Andrología e Infertilidad Masculina, Departamento de Urología de la University of Iowa, Iowa City, Iowa
Cirugía de las vesículas seminales

Richard A. Santucci, MD
Profesor Adjunto, Wayne State University School of Medicine; Jefe de Urología, Detroit Receiving Hospital, Detroit, Michigan
Traumatismo genitourinario

Peter T. Scardino, MD
Presidente, Departamento de Urología, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York
Prostatectomía radical

Anthony J. Schaeffer, MD
Profesor Herman L. Kretschmer y Presidente, Departamento de Urología, Northwestern University Medical School, Chicago, Illinois
Infecciones urinarias

Steven J. Schichman, MD
Profesor Clínico Adjunto de Urología, División de Urología, Departamento de Cirugía, University of Connecticut, Farmington, Connecticut
Las glándulas suprarrenales

Peter N. Schlegel, MD
Presidente en actividad y Profesor Asociado de Urología, Departamento de Urología, Weill Medical College of Cornell University; Jefe de Urología en actividad, New York –Presbyterian Hospital – Weill Cornell Center, New York, New York
Fisiología reproductiva masculina

Steven M. Schlossberg, MD
Profesor de Urología, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, Virginia
Cirugía del pene y la uretra

Richard N. Schlussel, MD
Departamento de Urología, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York
Uréter ectópico, ureterocele y otras anomalías del uréter

Francis X. Schneck, MD
Proresor Clínico Adjunto de Urología, University of Pittsburgh School of Medicine; Médico Concurrente, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania
Anormalidades de los testículos y el escroto y su manejo quirúrgico

Mark Schoenberg, MD
Profesor Asociado, The James Buchanan Brady Urological Institute; Director, Oncología Urológica, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Manejo del cáncer de vejiga invasivo y metastásico

Martin J. Schreiber, (h.), MD
Nefrólogo de planta, Departamento de Nefrología e Hipertensión, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio
Etiología, patogenia y manejo de la insuficiencia renal

Fritz H. Schröder, MD, PhD
Profesor de Urología, Erasmus University, Rotterdam, Holanda
Tratamiento hormonal del cáncer de próstata

Peter G. Schulam, MD, PhD
Profesor Asociado y Jefe, División de Endourología y Laparoscopia, University of California –Los Angeles Medical Center, Los Angeles, California
Diagnóstico por imágenes del tracto urinario. Principios básicos

Ridwan Shabsigh, MD
Profesor Asociado de Urología, College of Physicians and Surgenos of Columbia University; Director, New York Center for Human Sexuality, New York –Presbyterian Hospital, New York, New York
Función y disfunción sexual femeninas

Joel Sheinfeld, MD
Profesor Asociado, Weill Medical College of Cornell University; Vicepresidente, Departamento de Urología, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York
Cirugía de los tumores testiculares

Katsuto Shinohara, MD
Departamento de Urología, University of California –San Francisco, San Francisco, California
Crioterapia para el cáncer de próstata

Linda M. Dairiki Shortliffe, MD
Profesora y Presidenta del Departamento de Urología, Stanford University School of Medicine; Jefa de Urología, Stanford University Medical Center; Jefa de Urología Pediátrica, Lucile Salter Packard Children's Hospital, Stanford, California
Infecciones urinarias en lactantes y niños

Mark Sigman, Bs, MD
Profesor Asociado de Urología, División de Urología, Departamento de Cirugía, Brown University School of Medicine; Urólogo de Planta, Rhode Island Hospital and VA Hospital, Providence, Rhode Island
Infertilidad masculina

Donald G. Skinner, MD
Profesor de Urología, University of Southern California, Norris Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, California
Derivación urinaria ortotópica

Arthur D. Smith, MD
Profesor de Urología, Albert Einstein College of Medicine, New York; Presidente, Long Island Jewish Medical Centre, New Hyde Park, New York
Abordajes percutáneos del tracto urinario superior

Edwin A. Smith, MD
Profesor Clínico Adjunto de Urología y Director de Urología Pediátrica, Emory University School of Medicine; Urólogo Pediátrico Concurrente, Children's Hospital of Atlanta, Atlanta, Georgia
Síndrome del abdomen en ciruela pasa

John J. Smith, III, MS, MD
Profesor Clínico Adjunto, Tufts University School of Medicine; Docente Clínico de Cirugía, Harvard Medical School, Boston; Consultor Mayor de Planta, Departamento de Urología, Lahey Clinic, Burlington, Massachusetts
Implante del esfínter genitourinario artificial

Joseph A. Smith, (h.), MD
Profesor y Presidente, Departamento de Oncología Urológica, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee
Manejo de la obstrucción de las vías urinarias superiores

R. Ernest Sosa, MD
Profesor Asociado de Urología, New York –Presbyterian Hospital, Weill Medical College, Cornell University, New York, New York
Ureteroscopia y acceso ureteral retrógrado; Las glándulas suprarrenales

Graeme S. Steele, MD
Profesor Adjunto, Harvard Medical School; Cirujano Asociado, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Neoplasias del testículo

John P. Stein, MD
Profesor de Urología Concurrente, University of Southern, California, Norris Comprehensive Cancer Centers, Los Angeles, California
Derivación urinaria ortotópica

Stevan B. Streem, MD
Jefe, Sección de Enfermedades Litiásicas y Endourología, Instituto Urológico, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio
Manejo de la obstrucción de las vías urinarias superiores

Li-Ming Su, MD
Profesor Adjunto de Urología y Director de Laparoscopia Pelviana y Enfermedades Litiásicas, Johns Hopkins Bayview Medical Center, The Brady Urological Institute, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland
Ureteroscopia y acceso ureteral retrógrado

Martha K. Terris, MD
Profesora Adjunta de Urología, Stanford University Medical Center, Stanford; Jefa de Urología, Palo Alto Veterans Affairs Health Care System, Sección de Urología, Palo Alto, California
Ecografía y biopsia de la próstata

E. Darracott Vaughan, (h.), MD
Profesor James J. Colt de Urología, Weill Medical College of Cornell University; Presidente Emérito, Departamento de Urología, New York –Presbyterian Hospital, New York, New York
Fisiología y fisiopatología renales; Fisiopatología de

la obstrucción del tracto urinario; Las glándulas suprarrenales

Patrick C. Walsh, MD
Profesor David Hall McConnell y Director del Departamento de Urología, The Johns Hopkins University School of Medicine; Jefe de Urología, The James Buchanan Brady Urological Institute, The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland
Prostatectomía retropúbica radical anatómica

George D. Webster, MB, FRCS
Profesor de Cirugía (Urología), Duke University, Durham, North Carolina
La evaluación neurourológica; Cirugía de suspensión retropúbica para la incontinencia femenina

Alan J. Wein, MD
Profesor y Presidente, División de Urología, University of Pennsylvania School of Medicine; Jefe de Urología, University of Pennsylvania Health System, Philadelphia, Pennsylvania
Atlas color de dermatología genital; Fisiopatología y categorización de la disfunción miccional; Disfunción neuromuscular del tracto urinario inferior y su manejo

Robert M. Weiss, MD
Profesor Donald Guthrie de Cirugía y Jefe de la Sección de Urología, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut
Fisiología y farmacología de la pelvis renal y del uréter

Richard D. Williams, MD
Profesor y Jefe, Presidente Rubin H. Flocks, Departamento de Urología de la University of Iowa, Iowa City, Iowa
Cirugía de las vesículas seminales

Howard N. Winfield, MD
Profesor de Urología y Director de Laparoscopia y Cirugía Mínimamente Invasiva, Departamento de Urología, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, Iowa
Otras aplicaciones de la cirugía laparoscópica

Gilbert J. Wise,AB, MD
Profesor de Urología, State University of New York Health Science Center en Brooklyn; Director de Urología, Maimonides Medical Center, Brooklyn, New York
Infecciones fúngicas y actinomicóticas del aparato genitourinario

John R. Woodard, MD
Profesor Clínico de Urología, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia
Síndrome del abdomen en ciruela pasa

Subbarao V. Yalla, MD
Profesor de Cirugía (Urología), Harvard Medical School; Jefe, División de Urología, Boston Veterans Administration Medical Center, Boston, Massachusetts
Incontinencia y disfunción miccional geriátrica

Naoki Yoshimura, MD, PhD
Profesor Asociado, Departamentos de Urología y Farmacología, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania
Fisiología y farmacología de la vejiga de la uretra

PREFACIO

La octava edición de la *Urología de Campbell* llega en un momento transcendental –el amanecer de un nuevo milenio y el centésimo aniversario de la American Urological Association–. En consecuencia, esta nueva edición ha sido ampliada de tres a cuatro tomos y se la ha revisado totalmente para proveer una cobertura enciclopédica de nuestro campo en expansión. Esta revisión se ha logrado con la ayuda de cuatro directores nuevos y sobresalientes: Louis R. Kavoussi, (Profesor Distinguido Patrick C. Walsh de Urología de la Johns Hopkins University), Andrew C. Novick (Presidente del Instituto de Urología de la Cleveland Clinic), Alan W. Partin (Profesor Distinguido Bernard L. Schwartz de Oncología Urológica de la Johns Hopkins University) y Craig A. Peters (Profesor Asociado de Urología Pediátrica de la Harvard Medical School).

El contenido está organizado en tópicos orientados por temas elaborados por múltiples autores y que, en efecto, funcionan como "minilibros" de texto. Dado que este libro tiene un alcance enciclopédico, se utiliza la negrita para facilitar a los lectores la identificación de los temas importantes y los resúmenes de diferentes opiniones.

Esta nueva edición contiene 110 capítulos que incluyen 20 nuevos y 46 en los que han participado nuevos autores. Lo destacado de los nuevos capítulos consiste en un capítulo autocategorizado, "Principios básicos de inmunología en urología", que incluye información sobre inmunología del trasplante y el cáncer. El tema de la incontinencia urinaria ha sido dividido en capítulos separados que incluyen "Incontinencia posprostatectomía" e "Incontinencia urinaria: manejo no quirúrgico". En el campo de la disfunción sexual hay un capítulo separado titulado "Función y disfunción sexual en las mujeres".

En la sección pediátrica hay cinco capítulos nuevos: "Anomalías y cirugía de la unión pieloureteral en los niños", "Técnica quirúrgica para la reconstrucción en un tiempo del complejo extrofia-epispadias", "Reconstrucción del tracto urinario en los niños", "Endourología y laparoscopia pediátricas" y "Perspectivas de la ingeniería tisular para la cirugía reconstructiva".

Los capítulos dedicados al carcinoma de células transicionales también han sido subdivididos para proveer una cobertura más completa del "Manejo del cáncer vesical superficial", del "Manejo del cáncer vesical invasor y metastásico" y del "Manejo de los tumores uroteliales de la pelvis renal y el uréter". En el área del cáncer de próstata, se ha agregado un capítulo sobre crioterapia.

En la sección quirúrgica los capítulos nuevos incluyen "Ureteroscopia y acceso ureteral retrógrado", "Manejo quirúrgico de la litiasis urinaria", "Principios básicos de la cirugía urinaria laparoscópica", "Cirugía laparoscópica del riñón", "Otras aplicaciones de la cirugía laparoscópica" y "Derivación urinaria ortotópica". Estos capítulos nuevos y los otros, la mitad de los cuales tienen nuevos autores, proveen el conocimiento más actualizado en nuestro campo.

Los directores agradecen el apoyo de la W.B. Saunders Company y especialmente a Richard Zorab y Stephanie Smith Donley, los gerentes editoriales que han facilitado nuestras interacciones. También deseamos expresar nuestro agradecimiento al director de desarrollo Hazel Hacker, a los gerentes de producción Mary Stermel, Norman Stellander y Peter Faber, a las directoras de copia Mimi McGinnis, Tina Tebane y Jennifer Ehlers y al personal de la W.B. Saunders Company por su paciencia y su ayuda en la publicación de este ambicioso emprendimiento.

Como nota personal, miro retrospectivamente con gran orgullo y placer mi asociación con este libro desde 1974 y el privilegio de haber sido el director principal durante los últimos 20 años. A lo largo de ese período he trabajado con un grupo de directores y autores sorprendentemente talentosos con la intención de asegurar que los urólogos de todo el mundo tuvieran los conocimientos más recientes y más autorizados al alcance de la mano. Agradezco esta oportunidad.

PATRICK C. WALSH
Los directores

ÍNDICE

Tomo 1

I
ANATOMÍA 1

1
Anatomía quirúrgica del retroperitoneo, los riñones y los uréteres 3
John N. Kabalin

El retroperitoneo 3
Las glándulas suprarrenales 18
Los riñones y los uréteres 20

2
Anatomía del tracto urinario inferior y los genitales masculinos 43
James D. Brooks

Pelvis ósea 43
Pared abdominal anterior 44
Partes blandos de la pelvis 48
Circulación pelviana 51
Inervación pelviana 56
Vísceras pelvianas 58
Periné 72

II
EXAMEN UROLÓGICO Y TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS 85

3
Evaluación del paciente urológico: anamnesis, examen físico y análisis de orina 87
Glenn S. Gerber y Charles B. Brendler

Anamnesis 87
Examen físico 97
Análisis de orina 103
Resumen 116

4
Instrumentación básica y cistoscopia 119
H. Ballentine Carter

Cateterismo uretral 119
Dilatación uretral 123
Uretrocistoscopia 125
Pielografía retrógrada 128

5
Diagnóstico por imágenes del tracto urinario. Principios básicos 131
Peter G. Schulam, Akira Kawashima, Carl M. Sandler, Bruce J. Barron, Lamk M. Lamki y Stanford M. Goldman

Radiografía simple de abdomen 132
Urograma excretor 132
Pielografía retrógrada 137
Uretrocistografía 139
Ecografía 141
Tomografía computarizada 147
Resonancia magnética 156
Estudios por imágenes con radionúclidos 161
Angiografía 172

III
FISIOLOGÍA, AHISTOPATOLOGÍA Y MANEJO DE LAS ENFERMEDADES DEL TRACTO URINARIO SUPERIOR 179

6
Fisiología y fisiopatología renales 181
Jon D. Blumenfeld y E. Darracott Vaughan, (h.)

Hemodinámica renal 181
Regulación de la excreción de potasio 200
Regulación de la excreción de calcio 206
Regulación de la excreción de magnesio 210

Regulación de la excreción de fosfato 211
Regulación de la excreción de urato 212
Regulación del balance de hídrico 213
Equilibrio ácido-base 226

7
Hipertensión renovascular y nefropatía isquémica 247
Andrew C. Novick y Amr Fergany

Antecedentes históricos 248
Definiciones 248
Patología y evolución natural 249
Fisiología del sistema renina-angiotensina-aldosterona 253
Fisiopatología de la hipertensión renovascular 257
Correlatos humanos de la hipertensión renovascular experimental 258
Fisiopatología de la nefropatía isquémica 258
Características clínicas de la hipertensión renovascular 260
Características clínicas de la nefropatía isquémica 261
Evaluación diagnóstica 262
Costo-eficacia en el diagnóstico 268
Selección de pacientes para el tratamiento quirúrgico o introvascular 268
Revascularización quirúrgica 272
Angioplastia transluminal percutánea 276
Colocación de stents endovasculares 281
Otras enfermedades de las arterias renales 284

8
Etiología, patogenia y manejo de la insuficiencia renal 295
David A. Goldfarb, Joseph V. Nally, (h.), y Martin J. Schreiber, (h.)

Insuficiencia renal aguda 295
Insuficiencia renal crónica 311

9
Principios básicos de inmunología en urología 337
Stuart M. Flechner, James H. Finke y Robert L. Fairchild

Inmunidad innata y adquirida 338
Fagocitosis 338
Complemento 338
Órganos y tejidos linfoides 339
Poblaciones celulares que participan en la respuesta inmune 309
Activación de la superficie celular 344
Transducción de la señal 348
Activación de la célula T y función efectora 351
Apoptosis: muerte celular programada 357
Tolerancia del linfocitos 359
Moléculas de adhesión y tráfico de linfocitos 361
Quimiocinas y reclutamiento de leucocitos 363
Inmunología tumoral 364
Inmunidad contra las infecciones 371
Inmunología del sistema reproductor masculino 373

10
Trasplante renal 377
John M. Barry

Enfermedad renal en estadio terminal 378
Historia del trasplante renal en seres humanos 379
Selección y preparación de los receptores de un trasplante renal 380
Selección, preparación y cirugía del donante 384
Preservación renal 387
Selección de receptores para trasplante de riñón cadavérico 390
Evaluación preoperatoria 390
Preparación del injerto renal 391
Operación en el receptor 391
Cuidados posoperatorios 395
Rechazo de aloinjerto renal 396
Problemas 399
Conclusiones 406

11
Fisiología y farmacología de la pelvis renal y del uréter 411
Robert M. Weiss

Anatomía celular 411
Desarrollo del uréter 412
Actividad eléctrica 412
Actividad contráctil 416
Propiedades mecánicas 420
Papel del sistema nervioso en la función ureteral 422
Transporte de orina 425
Procesos patológicos que comprometen la función ureteral 428
Efecto de la edad sobre la función ureteral 435
Efecto del embarazo sobre la función ureteral 436
Efecto de los fármacos sobre el uréter 437

12
Fisiopatología de la obstrucción del tracto urinario 447
Frederick A. Gulmi, Diane Felsen y E. Darracott Vaughan, (h.)

Presentación del paciente 448
Diagnóstico 449
Causas extrínsecas de obstrucción 454
Manejo de la obstrucción 469
Cambios tubulares en la obstrucción ureteral unilateral 471
Cambios fisiológicos en el modelo de obstrucción ureteral unilateral 473
Cambios anatómicos de las vías urinarias superiores con obstrucción 477

Modelo de obstrucción parcial 482
Cambios fisiológicos en la obstrucción ureteral bilateral 484
Función renal después de liberar la obstrucción. Obstrucción ureteral unilateral y obstrucción ureteral bilateral 490
Resumen 494

13
Manejo de la obstrucción de las vías urinarias superiores 503
Stevan B. Streem, Jenny J. Franke y Joseph A. Smith, (h.)

Obstrucción de la unión pieloureteral 503
Uréter retrocavo 530
Estenosis ureteral 531
Estenosis de la anastomosis ureteroentérica 544
Fibrosis retroperitoneal 547

IV
ENFERMEDADES INFECCIOSAS E INFLAMATORIAS DEL TRACTO GENITOURINARIO 557

14
Infecciones urinarias 559
Anthony J. Schaeffer

Definiciones 560
Clasificación 562
Incidencia y epidemiología 564
Patogenia 566
Diagnóstico 574
Técnicas de estudios por imágenes 581
Principios del tratamiento antimicrobiano 583
Factores que aumentan la morbimortalidad y la mortalidad 593
Infecciones del tracto urinario superior 599
Bacteriemia, sepsis y shock séptico 616
Infecciones urinarias inferiores 622
Infecciones urinarias durante el embarazo 630
Infecciones urinarias en el anciano 636
Infecciones urinarias en los pacientes con lesiones de la médula espinal 639
Otras infecciones 641

15
Prostatitis y trastornos relacionados 655
J. Curtis Nickel

Aspectos históricos 655
Epidemiología 656
Histopatología 657
Etiología 657
Definición y clasificación 662
Presentación clínica 663
Evaluación del aparato urinario inferior 665
Tratamiento 671
Estrategias para la evaluación y el tratamiento efectivos de los pacientes con prostatitis: un algoritmo clínico 677

16
Cistitis intersticial y afecciones relacionadas 685
Philip M. Hanno

Perspectiva histórica 686
Definición 686
Epidemiología 687
Etiología 691
Patológica 701
Diagnóstico 703
Tratamiento 706
Síndrome uretral 731

17
Enfermedades de transmisión sexual: las enfermedades clásicas 729
Richard E. Berger y Jay C. Lee

Tendencias 730
Localización de los contactos 731
Uretritis 731
Epididimitis 736
Úlceras genitales 739
Sífilis 742
Linfogranuloma venéreo 743
Chancroide (chancro blando) 743
Granuloma inguinal 744
Verrugas genitales 744
Escabiosis (sarna) 744
Pediculosis púbica 745
Molusco contagioso 746
Hepatitis e infecciones entéricas 746
Proctitis 746

18
SIDA y afecciones relacionadas 751
John N. Krieger y John M. Corman

Biología del HIV y los retrovirus relacionados 751
Diagnóstico, historia natural y clasificación de la infección por HIV-1 759
Epidemiología 762
SIDA e infecciones por HIV en la práctica urológica 765

19
Enfermedades cutáneas de los genitales externos masculinos 777
David J. Margolis

Afecciones papuloescamosos 778
Dermatitis eccematosas o alérgica 781
Afecciones vesiculoampollares 783
Úlceras 783
Neoplasias 785

Infecciones e infestaciones 787
Trastornos benignos comunes específicos de los genitales masculinos 789
Trastornos cutáneos benignos frecuentes 790

20
Atlas color de dermatología genital 795
David J. Margolis y Alan J. Wein

21
Tuberculosis y enfermedades parasitarias del aparato genitourinario 807
Warren D. Johnson, (h.), Christopher W. Johnson y Franklin C. Lowe

Tuberculosis genitourinaria 808
Historia 808
Epidemiología 808
Inmunología y patogenia 810
Microbiología 810
Patológica 811
Diagnóstico 815
Radiología 817
Fármacos antituberculosos 820
Regímenes de tratamiento para infecciones sensibles a los fármacos 821
Tuberculosis resistente a múltiples fármacos 823
Cirugía 824
Perspectivas de las vacunas 828
Enfermedades parasitarias del aparato genitourinario 828
Esquistosomiasis urinaria 829
Filariasis genital 848
Otras patologías parasitarias del tracto genitourinario 854
Infestaciones parasitarias y el riñón 856

22
Infecciones fúngicas y actinomicóticas del aparato genitourinario 865
Gilbert J. Wise

Hongos oportunistas 865
Principales infecciones fúngicas 879
Infecciones fúngicas raras y poco habituales 884
Actinomicetos 886
Agentes terapéuticos antifúngicos 887
Infección fúngica y costos de antención de la salud 891

Tomo 2

V
FUNCIÓN Y DISFUNCIÓN MICCIONAL

23
Fisiología y farmacología de la vejiga y de la uretra
Michael B. Chancellor y Naoki Yoshimura

Anatomía biomecánica
La vejiga urinaria
La uretra
Control neurológico del tracto urinario inferior
Farmacología
Mecanismos de inestabilidad vesical
Resumen
Investigación futura

24
Fisiopatología y categorización de la disfunción miccional
Alan J. Wein

Función normal del tracto urinario inferior
Mecanismos subyacentes en las dos fases funcionales
Revisión del ciclo de la micción: simplificación
Anomalías del llenado/almacenamiento y de la evacuación/micción: revisión de la fisiopatología
Clasificación
Nueva terminología: el debate de la vejiga hiperactiva

25
La evaluación neurourológica
George D. Webster y Michael L. Guralnick

Antecedentes del paciente
Examen físico
Evaluación de laboratorio
Evaluación radiológica
Examen endoscópico
Evaluación urodinámica
Pruebas electrofisiológicas

26
Disfunción neuromuscular del tracto urinario inferior y su manejo
Alan J. Wein

Objetivos y reseña general
Patrones generales de la disfunción miccional neuropática
Enfermedad en el tronco encefálico o por encima de él
Enfermedades que afectan principalmente la médula espinal
Enfermedad distal a la médula espinal
Trastornos diversos relacionados de manera definitiva, probable o posible con una disfunción neuromuscular
Tratamiento de la disfunción miccional neuromuscular
Terapia para facilitar el llenado vesical/almacenamiento de orina

27
Incontinencia urinaria: revisión de la fisiopatología, la evaluación y el manejo
Jerry G. Blaivas y Asnat Groutz

Fisiología de la micción
Definición y clasificación de la incontinencia urinaria
Etiología y fisiopatología de la incontinencia uretral
Evaluación diagnóstica
Descripción general del tratamiento

28
Incontinencia posprostatectomía
Victor W. Nitti

Incidencia e impacto sobre la calidad de vida
Anatomía y fisiología de la continencia en el hombre
Patogenia de la incontinencia posprostatectomía
Factores de riesgo
Evaluación de la incontinencia posprostatectomía
Tratamiento
Conclusión

29
Incontinencia urinaria: manejo no quirúrgico
Christopher K. Payne

Prevalencia e impacto de la incontinencia urinaria
Indicación y fundamento de las terapias "conservadoras"
Visión general
Las herramientas: tratamientos primarios
Neuromodulación para la vejiga hiperactiva
Un enfoque práctico del tratamiento conservador: tratamiento individualizado
Vejiga hiperactiva refractaria
El problema de la incontinencia mixta
Resumen

30
Cirugía reconstructiva vaginal para la incontinencia esfinteriana y el prolapso
Sender Herschorn y Lesley K. Carr

Epidemiología de la incontinencia urinaria, la incontinencia anal y el prolapso de los órganos pelvianos
Anatomía del piso pelviano, las estructuras de sostén y los órganos pelvianos
Prolapso de los órganos pelvianos
Cirugía vaginal para la incontinencia de esfuerzo
Cirugía vaginal para el prolapso

31
Cirugía de suspensión retropúbica para la incontinencia femenina
George D. Webster y Michael L. Guralnick

Principios de las suspensiones retropúbicas
Indicaciones para la reparación retropúbica
Procedimientos quirúrgicos retropúbicos para la incontinencia urinaria de esfuerzo
Complicaciones de las reparaciones retropúbicas
Comparaciones entre los procedimientos para la incontinencia

32
Cabestrillos pubovaginales
Edward J. McGuire y J. Quentin Clemens

Reseña histórica
Clasificación urodinámica y radiográfica de la incontinencia de esfuerzo
Estudios videourodinámicos
Otras indicaciones para los cabestrillos además de incontinencia femenina de esfuerzo
Indicaciones para los cabestrillos en las mujeres con incontinencia de esfuerzo
Deficiencia intrínseca del esfínter.
Tratamientos alternativos
Evaluación preoperatoria
Técnica que emplea la aponeurosis del recto
Otras técnicas de cabestrillo
Resultados
Complicaciones

33
Tratamiento con inyecciones para la incontinencia urinaria
Rodney A. Appell

Selección de pacientes
Materiales inyectables
Técnicas de inyección
Cuidados posoperatorios.
Eficacia y resultados comparativos
Complicaciones
Seguridad
El futuro de los agentes inyectables en la incontinencia de orina de esfuerzo

34
Implante del esfínter genitourinario artificial
John J. Smith III y David M. Barrett

Perspectiva histórica
Selección de los pacientes
Evaluación del paciente
Preparación del paciente y procedimiento quirúrgico
Complicaciones
Resultados
Conclusiones y futuro

35
Cirugía para la fístula vesicovaginal, la fístula uretrovaginal y el divertículo uretral
Roger Dmochowski

Fístula vesicovaginal
Fístulas uretrovaginales y reconstrucción uretral completa
Divertículo uretral

36
Incontinencia y disfunción miccional geriátrica
Neil M. Resnick y Subbarao V. Yalla

Impacto de la edad sobre la incontinencia
Causas de incontinencia transitoria
Incontinencia establecida
Enfoque diagnóstico
Tratamiento
Resumen

VI
HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

37
Biología molecular, endocrinología y fisiología de la próstata y las vesículas seminales
Alan W. Partin y Ronald Rodríguez

Desarrollo y biología celular
Control endocrino del crecimiento de la próstata
Regulación del crecimiento prostático en el nivel celular por esteroides y factores de crecimiento proteicos
Regulación del crecimiento prostático: equilibrio entre replicación y muerte celular
Principales componentes no peptídicos de las secreciones prostáticas
Proteínas secretoras prostáticas
Coagulación y licuefacción del semen
Secreciones prostáticas y transporte de fármacos

38
Etiología, fisiopatología, epidemiología y evolución natural de la hiperplasia prostática benigna
Claus G. Roehrborn y John D. McConnell

Etiología
Fisiopatología
Epidemiología y evolución natural

39
Evaluación y manejo no quirúrgico de la hiperplasia prostática benigna
Herbert Lepor y Franklin C. Lowe

Diagnóstico
Evaluación de la eficacia y la seguridad del tratamiento médico de la hiperplasia prostática benigna
Tratamiento farmacológico de la hiperplasia prostática benigna
Tratamiento con bloqueantes α-adrenérgicos
Supresión de los andrógenos
Tratamiento combinado
Inhibidores de la aromatasa
Fitoterapia
Estrategias futuras para el desarrollo de fármacos en la hiperplasia prostática benigna

40
Manejo mínimamente invasivo y endoscópico de la hiperplasia prostática benigna
John M. Fitzpatrick y Winston K. Mebust

Tutores intraprostáticos
Ablación transuretral de la próstata con aguja
Tratamiento con microondas transuretrales
Láseres
Prostatectomía transuretral
Vaporización transuretral de la próstata
Incisión transuretral de la próstata
Conclusiones

41
Prostatectomía retropúbica y suprapúbica a cielo abierto
Misop Han, Harold J. Alfert y Alan W. Partin

Revisión
Indicaciones de la prostatectomía a cielo abierto
Evaluación preoperatoria
Preparación en el día de la operación
Técnica quirúrgica
Manejo posoperatorio
Complicaciones
Resumen

VII
FUNCIÓN Y DISFUNCIÓN REPRODUCTIVAS

42
Fisiología reproductiva masculina
Peter N. Schlegel y Matthew Hardy

El eje reproductivo masculino
Testículo
Epidídimo
Espermatozoides
Conducto deferente
Resumen

43
Infertilidad masculina
Mark Sigman y Jonathan P. Jarow

Revisión
Historia
Evaluación de la mujer
Examen físico

Examen de laboratorio básico inicial
Algoritmos diagnósticos basados en la evaluación inicial
Pruebas adicionales
Revisión del tratamiento
Categorías diagnósticas
Técnicas de reproducción asistida

44
Manejo quirúrgico de la infertilidad masculina y otros trastornos escrotales
Marc Goldstein

Anatomía quirúrgica
Biopsia testicular
Vasografía
Vasectomía
Anastomosis conducto-conducto (vasovasostomía)
Cirugía del epidídimo
Resección transuretral de los conductos eyaculatorios
Electroeyaculación
Técnicas de recuperación de espermatozoides
Fertilización in vitro con inyección intracitoplasmática de espermatozoides
Reparación del varicocele
Reparación del hidrocele
Orquidopexia en los adultos
Orquialgia crónica

VIII
FUNCIÓN Y DISFUNCIÓN SEXUAL
45
Fisiología de la erección peniana y fisiopatología de la disfunción eréctil y el priapismo
Tom F. Lue

Fisiología
Fisiopatología de la disfunción eréctil
Priapismo
Perspectivas

46
Evaluación y manejo no quirúrgico de la disfunción eréctil y el priapismo
Gregory A. Broderick y Tom F. Lue

Historia contemporánea del manejo de la disfunción eréctil
Enfoque dirigido al diagnóstico de la disfunción eréctil en el paciente nuevo
Evaluación del paciente complejo, pruebas adicionales y momento apropiado para la derivación
Tratamiento no quirúrgico de la disfunción eréctil
Diagnóstico del priapismo
Tratamiento no quirúrgico del priapismo
Conclusión

47
Cirugía de la disfunción eréctil
Ronald W. Lewis y Gerald H. Jordan

Asesoramiento del paciente con respecto a la cirugía de la disfunción eréctil
Prótesis penianas
Cirugía vascular para la disfunción eréctil
Cirugía para el priapismo
Enfermedad de Peyronie

48
Función y disfunción sexual femenina
Ridwan Shabsigh

Anatomía y fisiología sexual femenina
Disfunción sexual femenina
Resumen

Tomo 3

IX
UROLOGÍA PEDIÁTRICA
49
Desarrollo normal y anormal del sistema urogenital
John M. Park

Desarrollo del riñón
Desarrollo de la vejiga y del uréter
Desarrollo genital

50
Función renal en el feto, el neonato y el niño
Robert Chevalier y Stuart S. Howards

Estadios anatómicos del desarrollo
Desarrollo funcional en el feto
Evaluación de la función renal fetal
Desarrollo funcional posnatal
Evaluación de la función renal en el lactante y el niño
Control hormonal de la función renal durante el desarrollo
Respuesta funcional de los riñones en desarrollo a una malformación o una lesión

51
Urología perinatal
Craig A. Peters

Diagnóstico fetal
Fisiopatología de la obstrucción congénita
Manejo de las uropatías fetales
Evaluación y manejo posnatales
Emergencias urológicas neonatales

52
Evaluación urológica del paciente pediátrico
Douglas A. Canning

Clasificación del paciente urológico pediátrico
Atención en el consultorio de urología pediátrica
Resumen

53
Enfermedad renal en la infancia
Shane Roy, III, y H. Norman Noe

Anamnesis y examen físico
Datos de laboratorio
Hematuria
Proteinuria
Trastornos de los túbulos renales

54
Infecciones urinarias en lactantes y niños
Linda M. Dairiki Shortliffe

Epidemiología de las infecciones urinarias pediátricas
Diagnóstico de la infección urinaria
Clasificación de la infección urinaria
Bacterias
Patogenia de la infección urinaria en los niños
Problemas asociados
Factores que modifican el riesgo de bacteriuria y daño renal por infección urinaria en los niños
Manejo de las infecciones urinarias pediátricas
Evaluación radiológica
Manejo de situaciones problemáticas específicas
Otras infecciones y síndromes genitourinarios
Función renal y cálculo del índice de filtración glomerular
Consideraciones sobre el tratamiento de los niños con infecciones urinarias

55
Anomalías del tracto urinario superior
Stuart B. Bauer

Anomalías del número
Anomalías del ascenso
Anomalías de la forma y la fusión
Anomalías de la rotación
Anomalías de la vasculatura renal
Anomalías del sistema colector

56
Disgenesia renal y nefropatía quística
Kenneth I. Glassberg

Genética molecular del desarrollo renal
Agenesia renal
Displasia
Hipoplasia e hipodisplasia
Enfermedad quística
Poliquistosis renal autosómica recesiva ("del lactante")
Poliquistosis renal autosómica dominante ("del adulto")
Complejo nefronoptisis juvenil - enfermedad medular quística
Nefrosis congénita
Nefropatía glomeruloquística hipoplásica familiar (enfermedad microquística cortical)
Síndromes de malformación múltiple con quistes renales
Riñón displásico multiquístico
Quiste multilocular benigno (nefroma quístico)
Quistes simples
Riñón en esponja medular
Enfermedad glomeruloquística esporádica
Nefropatía quística adquirida
Divertículo calicinal (quiste pielogénico)
Quistes parapiélicos y de los senos renales
Conclusión

57
Anomalías y cirugía de la unión pieloureteral en los niños
Michael C. Carr

Evidencia
Etiología
Síntomas/presentación
Diagnóstico
Reparación quirúrgica
Resultado

58
Uréter ectópico, ureterocele y otras anomalías del uréter
Richard N. Schlussel y Alan B. Retik

Terminología
Embriología
Anomalías de la desembocadura
Anomalías de la estructura
Anomalías del número
Anomalías de la posición

59
Reflujo vesicoureteral y megauréter
Anthony Atala y Michael A. Keating

Perspectivas históricas
Características demográficas
Etiología y patogenia
Clasificación y grado de reflujo
Diagnóstico y evaluación
El reflujo y el riñón
Anomalías y trastornos asociados
Embarazo y reflujo
Historia natural y manejo
Decisiones terapéuticas
Tratamiento médico
Tratamiento quirúrgico

Tratamiento endoscópico del reflujo
Manejo laparoscópico del reflujo
Megauréteres

60
Síndrome del abdomen en ciruela pasa
Edwin A. Smith y John R. Woodard

Fisiopatología
Persentación clínica e historia natural
Manejo
Pronóstico

61
Extrofia, epispadias y otras anomalías vesicales
John P. Gearhart

Extrofia vesical
Diagnóstico y manejo prenatal
Reconstrucción quirúrgica moderna
Procedimiento quirúrgico
Cierre funcional moderno por etapas : perspectivas y resultados
Fallas en reconstrucción de la extrofia
Función sexual y fertilidad en el paciente con extrofia
Problemas de adaptación en el largo plazo
Extrofia cloacal
Epispadias
Otras anomalías vesicales

62
Técnica quirúrgica para la reconstrucción en un estadio del complejo extrofia-epispadias
Richard W. Grady y Michael E. Mitchell

Antecedentes
Técnica de desmantelamiento con reparación de la extrofia primaria completa: consideraciones
Cuidados preoperatorios
Cuidados posoperatorios
Consideraciones quirúrgicas
Técnica quirúrgica de la reparación de la extrofia primaria completa: (extrofia vesical)
Reparación de la extrofia primaria completa: (extrofia cloacal)
Resultados
Complicaciones
Conclusiones

63
Válvulas uretrales posteriores y otras anomalías uretrales
Edmond T. Gonzales, (h.)

Válvulas uretrales posteriores
Obstrucción uretral anterior
Megauretra
Duplicación uretral
Pólipos de la uretra prostáticas

64
Disfunción miccional en los niños: neurogénica y no neurogénica
Stuart B. Bauer, Stephen A. Koff y Venkata R. Jayanthi

A. Disfunción neuropática del tracto urinario inferior
Stuart B. Bauer

Introducción
Evaluación urodinámica
Disrafismos neuroespinales
Lesiones del sistema nervioso central

B. Disfunción no neurogénica del tracto urinario inferior
Stephen A. Koff y Venkata R. Jayanthi

Biología del desarrollo del control urinario
Síndromes de eliminación disfuncional de la infancia

65
Hipospadias
Alan B. Retik y Joseph G. Borer

Introducción
Desarrollo
Etiología
Epidemiología
Hallazgos asociados
Consideraciones especiales: preoperatorios
Aspectos históricos de la reparación del hipospadias
Principios generales de la reparación del hipospadias
Consideraciones especiales: perioperatorio
Algoritmo intraoperatorio
Reparación primaria del hipospadias
Complicaciones
Reparación primaria del hipospadias
Seguimiento en el largo plazo
Tendencias actuales
Conceptos futuros
Conclusiones

66
Anormalidades de los genitales en los varones y su manejo quirúrgico
Jack S. Elder

Genitales normales y asociación con anormalidades de otros aparatos y sistemas
Anomalías de los genitales masculinos

67
Anormalidades de los testículos y el escroto y su manejo quirúrgico
Francis X. Schneck y Mark F. Bellinger

Desarrollo y diferenciación normales de las gónadas y los genitales externos en el varón
El testículo no descendido

Hernias e hidroceles
Escroto agudo
Varicocele
Anomalías congénitas del conducto deferente, las vesículas seminales y el epidídimo

68
Diferenciación sexual: normal y anormal
David A. Diamond

Diferenciación sexual normal
Diferenciación sexual anormal
Evaluación y manejo del recién nacido con genitales ambiguos

69
Manejo quirúrgico de la intersexualidad, la malformación cloacal y otras anomalías de los genitales en las niñas
Richard C. Rink y Martin Kaefer

Embriología reproductiva y caudal femenina
Anomalías estructurales de los genitales internos femeninos
Clasificación de las anomalías del seno urogenital y de la cloaca
Conclusión

70
Oncología urológica pediátrica
Michael Ritchey

Neuroblastoma
Rabdomiosarcoma genitourinario
Tumor de Wilms
Otros tumores renales
Tumores testiculares

71
Reconstrucción del tracto urinario en los niños
Mark C. Adams y David B. Joseph

El tracto urinario "funcional"
Evaluación del paciente
Preparación del paciente
Terapia antirreflujo
Reconstrucción del cuello vesical
Cistoplastia de aumento
Derivación urinaria continente
Enemas anterógradas para la continencia
Desderivación urinaria
Resumen

72
Endourología y laparoscopia pediátricas
Steven G. Docimo y Craig A. Peters

Endourología pediátrica
Laparoscopia pediátrica
Resumen

73
Perspectivas de la ingeniería tisular en la cirugía reconstructiva
Anthony Atala

Introducción
Ingeniería tisular: estrategias para la reconstitución de los tejidos
Biomateriales para la ingeniería tisular genitourinaria
Ingeniería tisular de las estructuras urológicas
Principios básicos de la ingeniería de las estructuras renales
Unidades renales funcionantes ex vivo
Otras aplicaciones de la ingeniería tisular genitourinaria
Conclusión

Tomo 4

X
ONCOLOGÍA

74
Genética molecular y biología del cáncer
Adam S. Kibel y Joel B. Nelson

DNA
Expresión
Desregulación
Susceptibilidad hereditaria al cáncer
Ciclo celular
Reparación del DNA
Apoptosis
Telomerasa
Reguladores del crecimiento
Superficie celular
Moléculas de adhesión
Virus
Angiogénesis
Modelos de neoplasias en el ratón
Diagnóstico molecular en oncología
Desarrollo racional de fármacos
Terapia génica

75
Tumores renales
Andrew C. Novick y Steven C. Campbell

Consideraciones históricas
Clasificación
Evaluación radiográfica de las masas renales
Tumores renales benignos
Carcinoma de células renales
Tratamiento del carcinoma de células renales localizado

Tratamiento del carcinoma de células renales localmente avanzado
Tratamiento del carcinoma de células renales metastásico
Otros tumores renales malignos

76
Tumores uroteliales del tracto urinario
Edward M. Messing

Cáncer de vejiga
Tumores uroteliales de la pelvis renal y del uréter

77
Manejo del cáncer de vejiga superficial
Stanley Bruce Malkowicz

Manejo endoscópico del cáncer de vejiga superficial
Terapia con láser
Terapia fotodinámica
Cistectomía en la enfermedad superficial
Terapias alternativas
Quimioterapia intravesical
Vigilancia de la enfermedad

78
Manejo del cáncer de vejiga invasivo y metastásico
Mark Schoenberg

Presentación clínica, diagnóstico y evaluación
Diagnóstico por imágenes axiales
Cistectomía radical por cáncer de vejiga invasivo
Adyuvantes del tratamiento quirúrgico estándar
Alternativas del tratamiento estándar
Manejo del cáncer de vejiga metastásico
Tratamiento de salvataje local y paliativa
Marcadores moleculares y cáncer de vejiga vesical invasivo y avanzado
Conclusiones

79
Cirugía del cáncer de vejiga
V. Keith Jimenez y Fray F. Marshall

Enfoques quirúrgicos
Resección transuretral de tumores vesicales
Cistectomía radical en el hombre
Uretrectomía
Cistectomía radical en la mujer
Cistectomía simple
Cistectomía parcial

80
Manejo de los tumores uroteliales de la pelvis renal y el uréter
Arthur I. Sagalowsky y Thomas W. Jarrett

Cirugía a cielo abierto con preservación de nefronas para tumores de la pelvis renal: pielotomía y ablación tumoral y nefrectomía parcial
Nefroureterectomía radical a cielo abierto
Nefroureterectomía radical laparoscópica y asistida por laparoscopia
Ureterectomía segmentaria a cielo abierto
Tratamiento endoscópico
Citología positiva aislada del tracto urinario superior
Terapia adyuvante
Seguimiento
Tratamiento de la enfermedad metastásica

81
Neoplasias del testículo
Jerome P. Richie y Graeme S. Steele

Tumores de células germinales
Estadificación clínica
Otras neoplasias del testículo
Tumores de los anexos testiculares

82
Cirugía de los tumores testiculares
Joel Sheinfeld, James McKiernan y George J. Bosl

Manejo del tumor primario
Estadificación
Retroperitoneo y tumor de células germinales
Disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales
Opciones terapéuticas para el tumor de células germinales de estadio inicial
Cirugía del tumor de células germinales de estadio avanzado

83
Tumores del pene
Donald F. Lynch, (h.), y Curtis A. Pettaway

Lesiones benignas
Lesiones cutáneas premalignas
Lesiones dérmicas relacionadas con virus
Tumor de Buschke-Löwenstein (carcinoma verrugoso, condiloma acuminado gigante)
Carcinoma de células escamosas
Tratamiento de los ganglios linfáticos inguinales
Reconstrucción del pene después de la penectomía y la emasculación
Procesos malignos no escamosos

84
Cirugía del carcinoma de pene y de la uretra
S. Machele Donat, Paul J. Cozzi y Harry W. Herr

Cirugía del cáncer de pene
Cáncer de la uretra masculina

Cirugía de la uretra masculina remanente después de la cistectomía
Cáncer de la uretra femenina

XI
CARCINOMA DE PRÓSTATA

85
Epidemiología, etiología y prevención del cáncer de próstata
Robert E. Reiter y Jean K. deKernion

Epidemiología
Mortalidad
Factores de riesgo
Etiología y genética molecular
Desarrollo futuro: Eras genómica y posgenómica

86
Anatomía patológica de la neoplasia prostática
Jonathan I. Epstein

Neoplasia intraepitelial prostática
Adenocarcinoma
Subtipos del adenocarcinoma prostático

87
Ecografía y biopsia de la próstata
Martha K. Terris

Historia
Instrumentación y técnica
Diagnóstico por imágenes de la próstata

88
Diagnóstico y estadificación del cáncer de próstata
H. Ballentine Carter

Detección del cáncer de próstata
Modalidades diagnósticas
Estadificación del cáncer de próstata

89
Prostatectomía radical
James A. Eastham y Peter T. Scardino

Fundamentos del tratamiento quirúrgico
Control del cáncer con prostatectomía radical
Seguridad del tratamiento: complicaciones tardías
Indicaciones y contraindicaciones: papel de los modelos pronósticos
Tratamiento adyuvante
Tratamiento en caso de aumento del antígeno prostático específico después de la prostatectomía radical
Prostatectomía radical de salvataje
Conclusiones

90
Prostatectomía retropúbica radical anatómica
Patrick C. Walsh

Anatomía quirúrgica
Técnica quirúrgica
Manejo posoperatorio
Complicaciones
Resumen

91
Prostatectomía perineal radical
Robert P. Gibbons

Selección de los pacientes
Preparación prehospitalaria
Preparación en el quirófano
Procedimiento
Consideraciones anatómicas
Manejo posoperatorio
Complicaciones
Resumen

92
Radioterapia para el cáncer de próstata
Anthony D'Amico, Juanita Crook, Clair J. Beard, Theodore L. DeWeese, Mark Hurwitz e Irving Kaplan

Perspectiva histórica
Enfermedad localizada
Tratamiento: control del cáncer y calidad de vida

93
Crioterapia para el cáncer de próstata
Katsuto Shinohara y Peter R. Carroll

Historia de la crioterapia
Criobiología
Equipamiento para la crioterapia
Selección de los pacientes
Técnicas actuales de crioterapia para el cáncer de próstata
Evolución después de la crioterapia
Complicaciones
Futuro de la crioterapia

94
Tratamiento hormonal del cáncer de próstata
Fritz H. Schröder

Dependencia e independencia endocrinas
Criterios de valoración
Beneficios potenciales y límites del tratamiento endocrino
Métodos de tratamiento endocrino y mecanismos de acción
Bloqueo androgénico en las células blanco
Bloqueo androgénico máximo
Formas alternativas de tratamiento
Momento oportuno para el tratamiento endocrino
Problemas no resueltos y desarrollos futuros

95
Quimioterapia para el cáncer de próstata resistente al tratamiento hormonal
Mario A. Eisenberger y Michael A. Carducci

Consideraciones clínicas en el manejo del paciente con enfermedad resistente al tratamiento hormonal
Evaluación de los pacientes con cáncer de próstata resistente a los andrógenos
Experiencia con la quimioterapia citotóxica
Manejo paliativo de los pacientes con cáncer de próstata refractario a las hormonas: dolor y compresión medular epidural
Nuevos enfoques sistémicos

XII
LITIASIS URINARIA Y ENDOUROLOGÍA

96
Litiasis urinaria: etiología, diagnóstico y manejo médico
Mani Menon y Martin I. Resnick

Aspectos epidemiológicos
Fisicoquímica
Metabolismo de los minerales
Fisiopatología de la formación de cálculos
Presentación clínica
Evaluación médica
Principios del tratamiento médico
Otras localizaciones anatómicas
Urolitiasis pediátrica
Cálculos en las mujeres embarazadas

97
Ureteroscopia y acceso ureteral retrógrado
Li-Ming Su y R. Ernest Sosa

Instrumental
Obtención de un acceso ureteral
Procedimientos y técnicas diagnósticos y terapéuticos
Complicaciones del acceso ureteral y de la ureteroscopia
Resumen

98
Abordajes percutáneos del tracto urinario superior
Elspeth M. McDougall, Evangelos N. Liatsikos, Caner Z. Dinlenc y Arthur D. Smith

Breve historia
Riesgos de radiación
Anatomía funcional del riñón para las técnicas percutáneas
Nefrostomía percutánea: acceso y formación del trayecto
Procedimientos percutáneos en el tracto superior

99
Manejo quirúrgico de la litiasis urinaria
James E. Lingeman, David A. Lifshitz y Andrew P. Evan

Reseña histórica
Cálculos renales
Factores de los cálculos
Cálculos ureterales
Cálculos vesicales
Cálculos en la derivación urinaria
Cálculos en la cistoplastia de ampliación
Cálculos urinarios durante el embarazo
Extracción de cálculos: técnicas quirúrgicas y tecnología
Manejo ureteroscópico de los cálculos ureterales
Manejo ureteroscópico de los cálculos infrarrenales
Cirugía de los cálculos a cielo abierto

XIII
CIRUGÍA UROLÓGICA

100
Bases de la cirugía laparoscópica urológica
Inderbir S. Gill, Kurt Kerbl, Anoop M. Meraney y Ralph V. Clayman

Principios básicos, técnicas y equipamiento de la cirugía laparoscópica
Consideraciones fisiológicas en el adulto
Resolución de problemas en cirugía laparoscópica
Principios básicos de la laparoscopia retroperitoneal y extraperitoneal
Antecedentes históricos
Anatomía aplicada
Colocación del paciente
Técnicas de acceso
Técnicas para desplegar el espacio preperitoneal
Colocación de los trocares
Fisiopatología
Limitaciones
Ventajas

101
Las glándulas suprarrenales
E. Darracott Vaughan, (h.), Jon D. Blumenfeld, Joseph Del Pizzo, Steven J. Schichman y R. Ernest Sosa

Reseña histórica
Anatomía, histología y embriología
Fisiología suprarrenal
Síndrome de Cushing

Carcinoma suprarrenal
Oncocitoma suprarrenal
Quistes suprarrenales
Insuficiencia suprarrenal
Hiperaldosteronismo primario
Feocromocitoma
Cirugía de las glándulas suprarrenales
Suprarrenalectomía laparoscópica

102
Cirugía del riñón
Andrew C. Novick

Aspectos históricos
Anatomía quirúrgica
Preparación preoperatoria
Isquemia renal intraoperatoria
Abordajes quirúrgicos del riñón
Nefrectomía simple
Nefrectomía radical
Nefrectomía parcial por enfermedad maligna
Nefrectomía parcial por enfermedad benigna
Reconstrucción de la arteria renal
Indicaciones para el tratamiento
Consideraciones preoperatorias
Bypass aortorrenal
Técnicas de bypass alternativos
Cuidados posoperatorios
Resultados clínicos
Complicaciones
Operaciones renales diversas

103
Cirugía laparoscópica del riñón
Jay T. Bishoff y Louis R. Kavouss

Reseña histórica
Evaluación y preparación del paciente
Abordajes quirúrgicos
Nefrectomía simple
Nefrectomía transperitoneal laparoscópica del donante
Biopsia renal
Enfermedad quística renal
Nefropexia
Pielolitotomía
Diverticulectomía calicial
Laparoscopia para las neoplasias renales
Nefrectomía radical
Nefrectomía parcial
Técnicas laparoscópicas de ablación
Complicaciones de la cirugía renal
Laparoscópica
Conclusiones

104
Otras aplicaciones de la cirugía laparoscópica
Howard N. Winfield y Jeffrey A. Cadeddu

Disección linfática pelviana laparoscópica
Linfadenectomía retroperitoneal laparoscópica para el cáncer de testículo
Resección laparoscópica del varicocele
Disección laparoscópica de las vesículas seminales
Prostatectomía radical laparoscópica
Ablación laparoscópica del linfocele
Otras aplicaciones

105
Traumatismos genitourinarios
Jack W. McAninch y Richard A. Santucci

Lesiones renales
Lesiones ureterales
Lesiones vesicales
Lesiones uretrales
Lesiones de los genitales externos

106
Uso de segmentos intestinales y derivación urinaria
W. Scott McDougal

Anatomía quirúrgica
Selección del segmento de intestino
Preparación del intestino
Anastomosis intestinales
Anastomosis ureterointestinales
Deterioro renal
Función renal necesaria para la derivación intestinal urinaria
Derivación urinaria
Problemas metabólicos y neuromecánicos de la derivación intestinal urinaria
Aspectos neuromecánicos de los segmentos intestinales
Resumen

107
Derivación urinaria continente cutánea
Mitchell C. Benson y Carl A. Olsson

Selección de los pacientes
Preparación de los pacientes
Cistectomía
Cuidados posoperatorios y comentarios
Derivación urinaria continente
Variaciones en la técnica quirúrgica

108
Derivación urinaria ortotópica
John P. Stein y Donald G. Skinner

Evolución de la derivación urinaria
Principios de la derivación urinaria continente
Selección del paciente
Mecanismo de continencia en los pacientes sometidos a derivación ortotópica
Preservación de la continencia

Recurrencia uretral y pelviana en los pacientes con cáncer de vejiga después de cistectomía
Radioterapia pelviana previa
Derivación ortotópica y la necesidad de prevenir el reflujo
Técnicas para construir sustitutos vesicales ortotópicos
Resultados de los sustitutos ortotópicos
Uso de técnicas mediante sutura mecánica reabsorbible en los sustitutos ortotópicos
Calidad de vida después de la derivación urinaria
Conclusión

109
Cirugía de las vesículas seminales
Jay I. Sandlow y Richard D. Williams

Embriología
Fisiología
Anatomía
Diagnóstico
Anatomía patológica
Tratamiento
Conclusión

110
Cirugía del pene y la uretra
Gerald H. Jordan y Steven M. Schlossberg

Principios de la cirugía reconstructiva
Procesos seleccionados
Traumatismo penetrante del pene
Estenosis uretral
Tratamiento de la estenosis uretral
Lesiones por arrancamiento de la uretra
Defectos por elongación vesicouretral
Fístulas complejas de la uretra posterior
Curvaturas del pene
Reconstrucción total del pene
Transexualismo mujer-hombre

I
ANATOMÍA

1
ANATOMÍA QUIRÚRGICA DEL RETROPERITONEO, LOS RIÑONES Y LOS URÉTERES

John N. Kabalin

El retroperitoneo
Descripción general
Pared abdominal posterior
Grandes vasos
Linfáticos
Estructuras nerviosas
Duodeno, páncreas y colon

Las glándulas suprarrenales
Relaciones anatómicas
Composición
Vasos e inervación suprarrenales

Los riñones y los uréteres
Anatomía macroscópica y microscópica del riñón
Relaciones y fascia de revestimiento
Vasculatura renal
Vías linfáticas renales
Sistema colector renal
Los uréteres
Inervación de los riñones y los uréteres

Como especialidad *quirúrgica* la práctica de la urología debe comenzar con una base sólida y un conocimiento práctico de la anatomía del tracto urinario y sus estructuras circundantes. En este capítulo se revisa en detalle la anatomía del tracto urinario superior y la glándula suprarrenal, así como la anatomía del retroperitoneo y la pared abdominal, que los contienen.

EL RETROPERITONEO (fig. 1-1)

Descripción general

El retroperitoneo está limitado por delante por el saco peritoneal y su contenido, está separado del tórax por arriba por el diafragma muscular (fig. 1-2) y tiene contigüidad con las porciones extraperitoneales de la pelvis por debajo. La pared corporal crea los límites posteriores y laterales del retroperitoneo y las incisiones a través de la pared abdominal posterolateral, o flanco, proporcionan las vías más directas hasta las estructuras del retroperitoneo.

Pared abdominal posterior

Musculatura posterior y fascia lumbodorsal

Con principio en la línea media posterior, **la fascia lumbodorsal se origina en las vértebras lumbares** (figs. 1-3 a 1-5). Se trata de una fascia muy fuerte y gruesa que se extiende hacia delante y afuera desde la columna lumbar. **La fascia lumbodorsal tiene tres capas distintas.**

La capa posterior se extiende desde las apófisis espinosas de las vértebras lumbares y es la que se ubica más superficialmente con respecto a los músculos del dorso y forma el revestimiento posterior del músculo sacroespinoso (véanse figs. 1-3 y 1-4). El músculo dorsal ancho se origina medialmente a partir de esta fuerte aponeurosis para extenderse oblicuamente, hacia arriba y hacia fuera hasta el húmero, y revestir los músculos superomediales del flanco. Las capas media y anterior de la fascia lumbodorsal se originan en las apófisis transversas de las vértebras lumbares (véanse figs. 1-4 y 1-5). La capa me-



A

Fig. 1-1. A. El retroperitoneo disecado. Se ha extraído la fascia perineal anterior (de Gerota). (*Continúa*)

dia separa el músculo sacroespinoso del músculo cuadrado lumbar por delante de ella, mientras que la capa anterior pasa por delante del cuadrado lumbar.

Las tres capas de la fascia lumbodorsal se unen para formar una aponeurosis gruesa única por fuera del músculo cuadrado lumbar antes de extenderse más hacia delante y afuera, donde tienen contigüidad con la aponeurosis del músculo transverso del abdomen, la más profunda de las tres capas musculares de la pared abdominal anterior (véase fig. 1-4). **A través de la fascia lumbodorsal se puede efectuar una incisión vertical paralela a los bordes laterales de los sacroespinosos y al cuadrado lumbar**, posteromedial a las primeras fibras musculares transversas del transverso del abdomen, **para acceder quirúrgicamente al riñón sin cortar músculo** (el denominado abordaje lumbodorsal o lumbotomía dorsal) (fig. 1-6). La aplicación posterolateral del repliegue peritoneal también se acerca en forma aproximada al margen anterior de esta fascia lumbodorsal.

Músculos del flanco lateral

Existen tres planos musculares anterolaterales del flanco. El más superficial es el músculo oblicuo externo (mayor), que nace de las costillas inferiores para dirigirse en forma oblicua hacia abajo y adelante hasta su inserción aponeurótica a lo largo de la cresta ilíaca lateralmente; por dentro su aponeurosis se vuelve adyacente a la vaina del músculo recto anterior (véase fig. 1-3). El borde posterior del músculo oblicuo externo está libre y se puede retraer hacia delante sin cortar durante algunos abordajes posteriores del retroperitoneo.

El plano medio de la musculatura anterolateral del flanco está formado por el músculo oblicuo interno (menor), que se origina en la cresta ilíaca y la fascia lumbodorsal para extenderse en forma oblicua hacia arriba y adelante; sus fibras son groseramente perpendiculares a las del oblicuo externo y se insertan en la parrilla costal inferior (véase fig. 1-3).

El plano muscular más profundo en la pared abdominal anterolateral es el transverso del abdomen, que discurre transversalmente desde la fascia lumbodorsal por atrás hasta el margen lateral de la vaina del recto por delante (véase fig. 1-4). **La fascia transversalis cubre la cara interna del músculo transverso del abdomen**, se ubica entre el peritoneo y la pared abdominal por delante y se extiende en continuidad a través de la línea media anterior por detrás de los músculos rectos. Esta fascia es delgada pero fuerte. La misma fascia transversalis se extiende hacia atrás y cubre las caras anteriores de los músculos que limitan el retroperitoneo.

Músculos psoas e ilíaco

El músculo psoas mayor se ubica por delante en el surco entre los cuerpos de las vértebras lumbares y sus apófisis transversas (fig. 1-7; véase también fig. 1-1); se origina en las vértebras T12 a L5 para dirigirse hacia abajo y afuera. En un 50% de la población un cuerpo muscular más pequeño pero distinto se ubica sobre la superficie anterosuperior del músculo psoas mayor, identificado como el músculo psoas menor cuando está presente. **El psoas mayor se une al músculo ilíaco, que se origina ampliamente sobre la cara interna del ala ilíaca de la pelvis, para convertirse en el iliopsoas (psoasilíaco) e insertarse sobre el trocánter menor del fémur y flexionar el muslo en la cadera.**

Por lo tanto, la superficie posterior del retroperitoneo está formada por los cuerpos vertebrales lumbares en la línea media, los cuales están revestidos por las fibras longitudinales del ligamento espinoso anterior (véase fig. 1-7). Estas fibras están flanqueadas bilateralmente por los músculos psoas. Los músculos psoas están revestidos por una fascia fibrosa blanca y brillante, denominada vaina del psoas, que tiene contigüidad con la fascia transversalis. A medida que nos movemos hacia fuera la porción lateral de cuadrado lumbar se extiende desde detrás del margen lateral del psoas. La capa anterior de la fascia lumbodorsal cubre este músculo y continúa como la aponeurosis del músculo transverso del abdomen. Más hacia fuera se encuentra el propio músculo transverso del abdomen. Por arriba, la pared posterior del retroperitoneo está formada por la inserción posterior del diafragma a lo largo de las costillas inferiores (véanse figs. 1-2 y 1-3). Hacia abajo, inferior al nivel de las crestas ilíacas, el músculo iliopsoas forma el borde posterior del retroperitoneo.

Parrilla costal inferior

Las costillas 11 y 12 y, en algunos individuos, la costilla 10, se ubican posteriores al diafragma por detrás de las glándulas suprarrenales y los polos superiores de los riñones bilateralmente (véase fig. 1-5). Por lo tanto, la parrilla costal ofrece protección no solo a los órganos del tórax sino también a los del abdomen superior y el retroperitoneo. **En consecuencia, cualquier lesión que produzca fractura de las costillas inferiores, en especial en su parte posterior, debe evaluarse también por una lesión renal potencial. El ligamento costovertebral o lumbodorsal es una fuerte inserción de aponeurosis entre el borde inferior de la costilla 12 y las apófisis transversas de las vértebras lumbares primera y segunda** (véase fig. 1-5); se lo halla solo en los abordajes posteriores del riñón y **se lo puede incidir para producir mayor movilidad de la costilla 12 y proporcionar mayor exposición** y acceso a las estructuras del retroperitoneo superior.

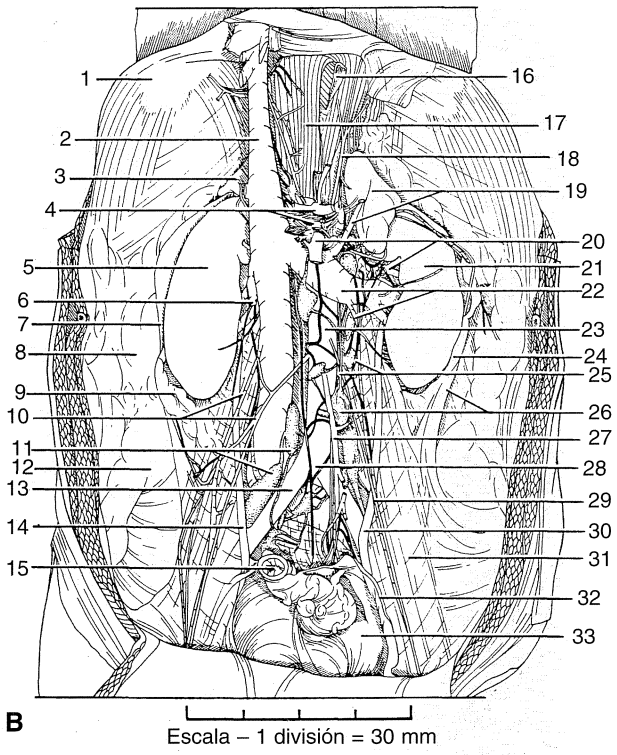
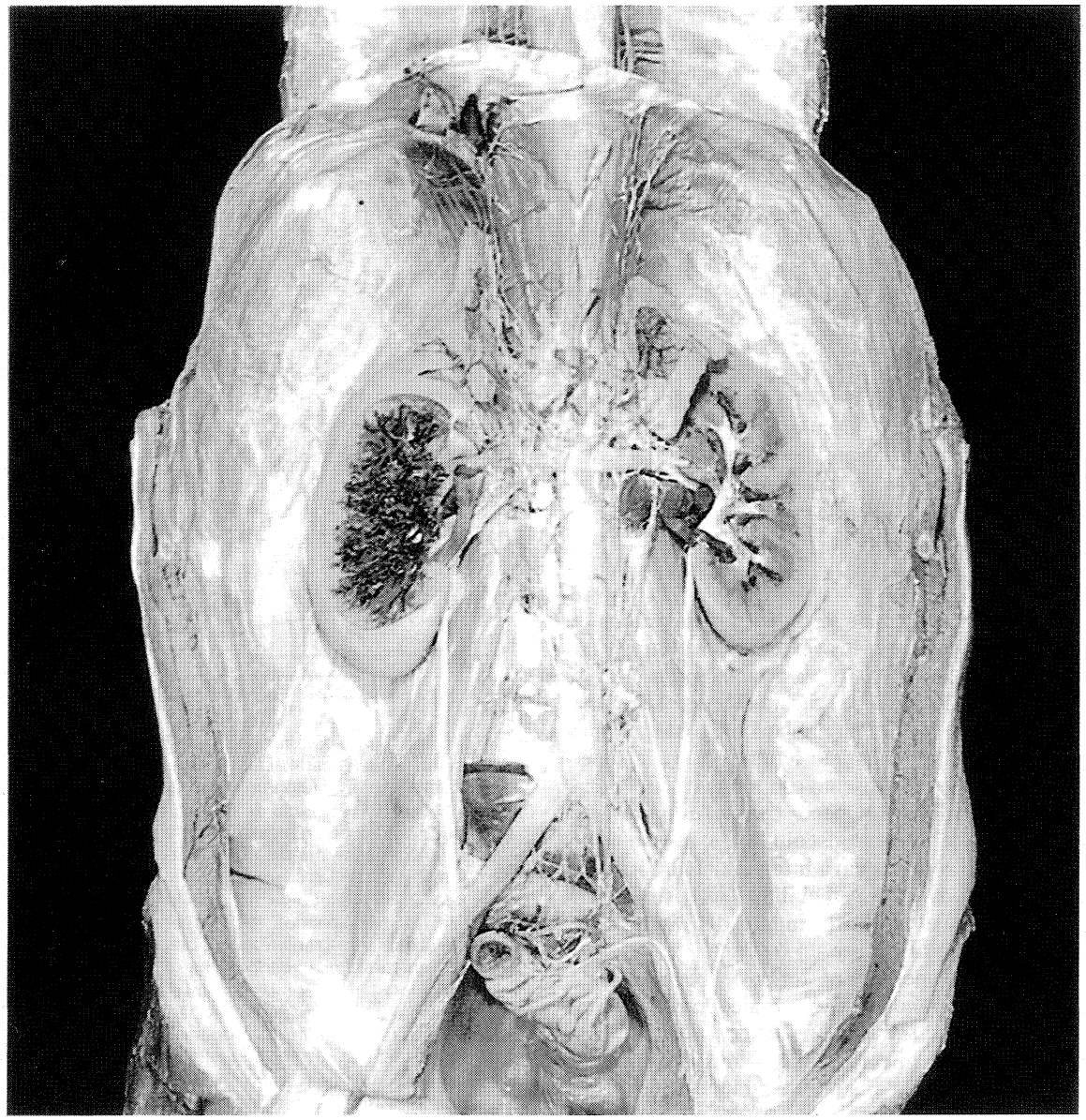


Fig. 1-1. *(Cont.).* **B.** 1. Diafragma. 2. Vena cava inferior. 3. Glándula suprarrenal derecha. 4. *Línea superior,* arteria celíaca; *línea inferior,* plexo nervioso autonómico celíaco. 5. Riñón derecho. 6. Vena renal derecha. 7. Fascia de Gerota. 8. Grasa retroperitoneal pararrenal. 9. Grasa perinéfrica. 10. *Línea superior,* vena gonadal derecha; *línea inferior,* arteria gonadal derecha. 11. Ganglios linfáticos lumbares. 12. Grasa retroperitoneal. 13. Arteria ilíaca común derecha. 14. Uréter derecho. 15. Colon sigmoide (seccionado). 16. Esófago (seccionado). 17. Pilar derecho del diafragma. 18. Arteria frénica inferior izquierda. 19. *Línea superior,* glándula suprarrenal izquierda; *línea inferior,* vena suprarrenal izquierda. 20. *Línea superior,* arteria mesentérica superior; *línea inferior,* arteria renal izquierda. 21. Riñón izquierdo. 22. *Línea superior,* vena renal izquierda; *línea inferior,* vena gonadal izquierda. 23. Aorta. 24. Grasa perinéfrica. 25. Plexo nervioso autonómico aórtico. 26. *Línea superior,* fascia de Gerota; *línea inferior,* ganglio mesentérico inferior. 27. Arteria mesentérica inferior. 28. Bifurcación aórtica en las arterias ilíacas comunes. 29. Arteria y vena gonadal izquierda. 30. Uréter izquierdo. 31. Músculo psoas mayor cubierto por la vaina del psoas. 32. Borde de corte del peritoneo. 33. Cavidad pelviana.

(Continúa)



C

Fig. 1-1. *(Cont.).* **C.** El retroperitoneo disecado. Se han seccionado los riñones y las glándulas suprarrenales y se ha escindido la vena cava inferior sobre la mayor parte de su recorrido intraabdominal.

(Continúa)

Grandes vasos

La aorta y la vena cava inferior discurren de manera longitudinal a través del retroperitoneo central (fig. 1-8; véase también fig. 1-1).

La aorta abdominal y sus ramas

La aorta abandona la cavidad torácica a través del hiato aórtico en el diafragma posterior, entre las bandas musculares de los pilares diafragmáticos (véanse figs. 1-2 y 1-7). Si bien por delante la aorta ingresa en el retroperitoneo a nivel de la unión vertebral toracolumbar, los pilares la flanquean bilateralmente, a menudo a nivel del segundo o el tercer cuerpo vertebral lumbar, a la altura de los pedículos vasculares renales o por debajo de ellos. La aorta se ubica inmediatamente a la izquierda de la línea media encima de las vértebras lumbares y termina aproximadamente a nivel de la porción inferior del cuerpo de la cuarta vértebra lumbar donde se bifurca en las dos arterias ilíacas comunes.

Las primeras ramas abdominales de la aorta son las dos arterias frénicas inferiores (fig. 1-9). Estas arterias nacen anterolateralmente de la aorta casi en forma inmediata cuando abandona el hiato aórtico y se extienden sobre la superficie inferior del diafragma, a la que irrigan. Cada una de ellas proporciona además múltiples ramas arteriales superiores a la glándula suprarrenal homolateral. A medida que proseguimos desde el diafragma hasta la pelvis, la siguiente rama de la aorta es **el tronco arterial celíaco corto, que nace en la línea media anterior y se trifurca de inmediato en las ramas hepáti-**

ca común, gástrica izquierda (coronaria estomáquica) y esplénica. Estas tres arterias principales proporcionan juntas la mayor parte de la circulación arterial a las vísceras del abdomen superior, incluidos el hígado, el bazo, el estómago y el páncreas. Las ramas aórticas siguientes son los pares de vasos suprarrenales, que nacen lateralmente de la aorta y que suelen ser bastante pequeños. Aproximadamente al mismo nivel, pero en la línea media anterior, está **la arteria mesentérica superior**. Este vaso importante **discurre hacia abajo para irrigar a través de múltiples ramas la totalidad del intestino delgado y la mayor parte del intestino grueso** y, por medio de la arteria pancreaticoduodenal inferior, se comunica con el sistema celíaco y proporciona la mayor parte de la irrigación del duodeno y una parte de la irrigación pancreática. Todas las ramas aórticas abdominales explicadas hasta ahora aparecen típicamente en la extensión de la primera vértebra lumbar.

En general por arriba del cuerpo de la segunda vértebra lumbar, pero sujeto a una considerable variación, el siguiente par de arterias renales surge lateralmente de la aorta; su salida puede ser levemente anterior o levemente posterior desde la aorta. Las arterias renales se analizan con mayor detalle en la sección dedicada al riñón.

El par de arterias gonadales nace de la aorta anterolateral, en los casos atípicos de un tronco anterior único, en un nivel algo inferior a los vasos renales. En ocasiones, una arteria gonadal puede nacer de la arteria renal homolateral o de la aorta por encima del nivel de los vasos renales. Puede ocurrir una duplicación de las arterias gonadales de uno o ambos lados. En general estas arterias presentan un calibre relativamente pequeño. **En el hombre son las arterias espermáticas internas o testiculares, que se dirigen hacia abajo y afuera para unirse a las estructuras del cordón espermático en el anillo inguinal interno y proseguir después hasta el testículo homolateral** (véase fig. 1-1A y B). En algunos casos se observa que la arteria se angula en principio hacia arriba y que se arquea sobre la vena renal o una de sus ramas antes de proseguir hacia abajo. En el recorrido retroperitoneal las arterias gonadales se dirigen hacia delante hasta el uréter a cada lado y habitualmente proveen una pequeña rama nutricia ureteral. En la mayoría de los individuos la arteria gonadal derecha se dirige hacia delante hasta la vena cava inferior pero, en algunos casos, puede dirigirse hacia atrás. **En la mujer éstas son las arterias ováricas**; en principio siguen un recorrido en el retroperitoneo similar al del hombre. Sin embargo, después de cruzar el uréter por delante, en lugar de abandonar el anillo interno, estas arterias discurren medialmente en la pelvis y cruzan los vasos ilíacos externos inmediatamente por debajo de su bifurcación desde los vasos ilíacos y por fuera del cruce del uréter. Después, **ingresan en el ligamento suspensorio del ovario e irrigan el ovario y la trompa de Falopio homolaterales**. Tanto en la mujer como en el hombre la ligadura de los vasos gonadales en su recorrido retroperitoneal no suele producir ningún efecto patológico a causa de la rica circulación colateral de las gónadas provista por la arteria para el conducto deferente y por la arteria espermática externa (cremastérica) en el hombre y por la arteria uterina en la mujer.

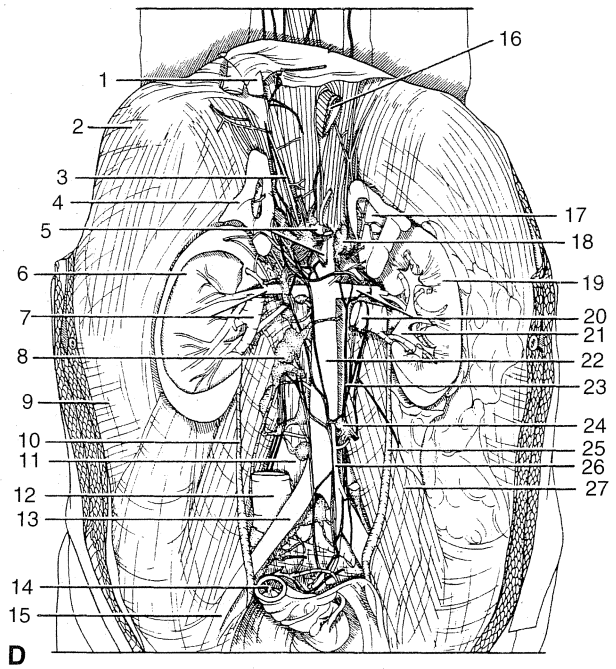


Fig. 1-1. *(Cont.).* **D**. 1. Vena cava inferior (seccionada). 2. Diafragma. 3. Arteria frénica inferior derecha. 4. Glándula suprarrenal derecha. 5. *Línea superior,* arteria celíaca; *línea,* arteria mesentérica superior. 6. Riñón derecho. 7. *Línea superior;* arteria renal derecha; *línea inferior,* vena renal derecha (seccionada). 8. Ganglio linfático lumbar. 9. Músculo transverso del abdomen cubierto por la fascia transversalis. 10. Uréter derecho. 11. Ligamento espinoso anterior. 12. Vena cava inferior (seccionada). 13. Arteria ilíaca común derecha. 14. Colon sigmoide (seccionado). 15. Arteria ilíaca externa derecha. 16. Esófago (seccionado). 17. Glándula suprarrenal izquierda. 18. Ganglio celíaco. 19. Riñón izquierdo. 20. *Línea superior,* arteria renal izquierda; *línea inferior,* vena renal izquierda (seccionada). 21. Pelvis renal izquierda. 22. Aorta. 23. Plexo nervioso autonómico aórtico. 24. Ganglio mesentérico inferior. 25. Uréter izquierdo. 26. Arteria mesentérica inferior. 27. Músculo psoas mayor cubierto por la vaina del psoas. (**A-D,** reproducido de la colección anatómica de Bassett, con autorización otorgada por el doctor Robert A. Chase.)

A medida que proseguimos caudalmente **la arteria mesentérica inferior nace de la aorta por adelante y a menudo a la izquierda de la línea media, aproximadamente 3 a 5 cm por arriba de la bifurcación aórtica. Esta arteria discurre hacia abajo y a la izquierda para irrigar el recto superior, el colon sigmoide, el colon descendente y porciones variables del colon transverso izquierdo**. La arteria mesentérica inferior, especialmente en los individuos más jóvenes sin enfermedad arterial oclusiva arterioesclerótica, casi siempre se puede sacrificar sin complicaciones. La circulación colateral suficiente suele provenir desde debajo de los vasos hemorroidales inferiores y medios y desde arriba de las ramas arteriales mesentéricas superiores a través de la arteria marginal (*de Drummond*) del colon.

Las ramas terminales de la aorta son las arterias ilíacas comunes, que se bifurcan luego en las ramas externas e internas (hipogástricas). Las primeras aban-

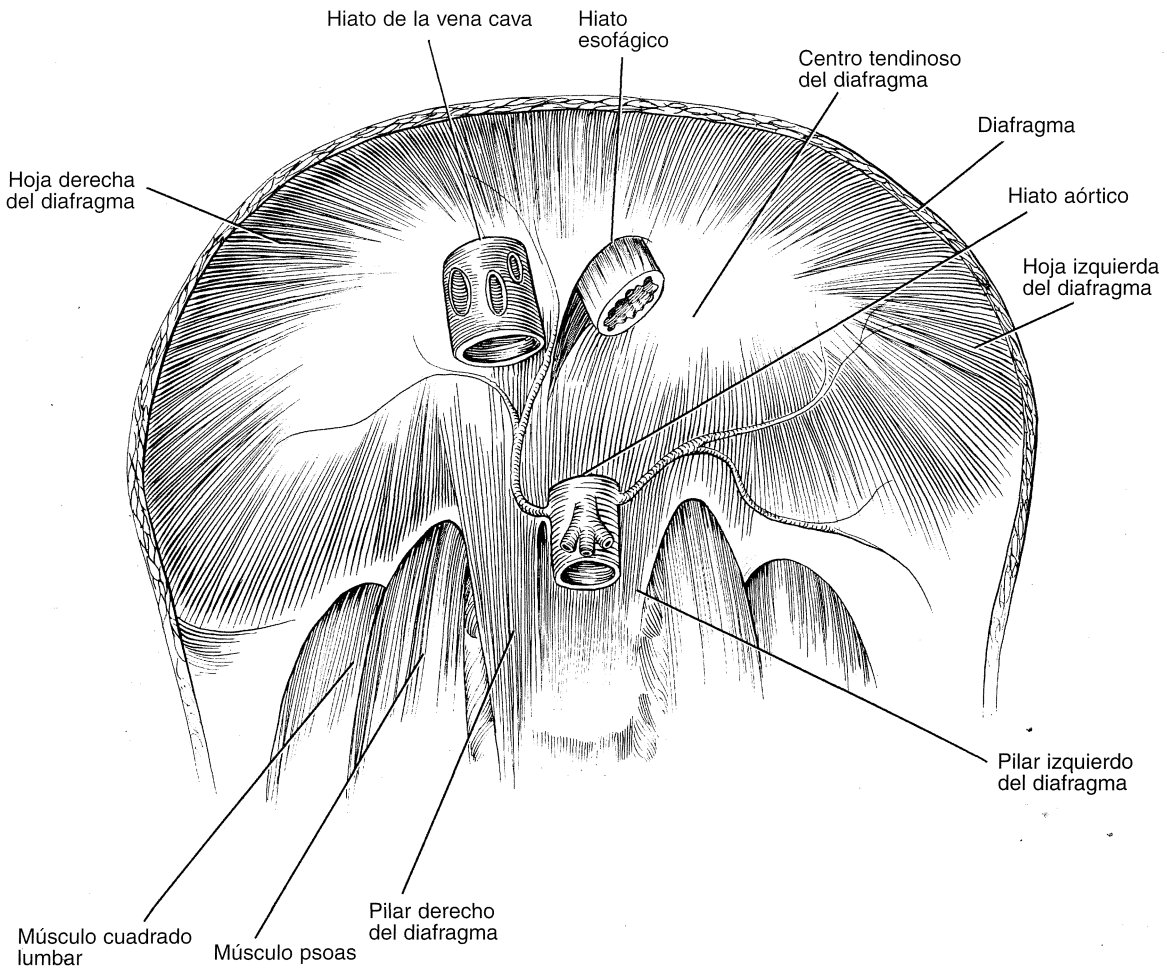


Fig. 1-2. El diafragma, superficie inferior o abdominal.

donan el retroperitoneo a través del conducto femoral e irrigan las extremidades inferiores como las arterias femorales; las segundas brindan múltiples ramas para las vísceras pelvianas. Éstas se analizan en el capítulo siguiente sobre anatomía pelviana.

Por detrás la **arteria sacra media nace de la aorta terminal inmediatamente por encima de su bifurcación** en las arterias ilíacas comunes y se extiende caudalmente sobre la superficie anterior de la quinta vértebra lumbar y el sacro. La arteria sacra media puede sacrificarse sin perjuicio, pero a menudo se encuentra inesperadamente durante la disección y puede producir una hemorragia problemática antes de la ligadura. **Habitualmente salen cuatro pares de arterias lumbares de la cara posterior de la aorta** y en ocasiones un par nace de un tronco posterior único. **Se trata de los análogos segmentarios lumbares de las arterias intercostales que aparecen alrededor de los niveles de las cuatro vértebras lumbares y discurren posteriormente, por dentro de los músculos psoas, para irrigar la pared corporal posterior y la columna vertebral.** Si bien la circulación colateral vertebral generalmente es abundante, en raros casos la ligadura de todos los vasos lumbares ha producido isquemia medular y parálisis. Un quinto par de arterias lumbares, a menudo pequeñas, puede nacer de las arterias sacras medias o de las caras posteriores de las arterias ilíacas comunes.

La vena cava inferior y sus tributarias

La vena cava inferior (véanse figs. 1-1 y 1-9) **nace como la confluencia de las venas ilíacas comunes**, inmediatamente por debajo y a la derecha de la bifurcación aórtica. La aorta se ubica más anterior en este punto y la arteria ilíaca común derecha cruza por delante sobre la unión de las venas ilíacas comunes. Ambas arterias ilíacas comunes se ubican por delante y por fuera de las venas asociadas y se vuelven más laterales a medida que se aproximan al conducto femoral. **Las tributarias parietales posteriores a la vena cava inferior –las venas sacra media y lumbares– en general discurren paralelas a sus análogas arteriales. Sin embargo, las venas lumbares en particular tienden a tener un número y una posición más variable que las arterias lumbares.** Las venas lumbares ascendentes discurren verticalmente por detrás de los músculos psoas y por delante de las apófisis transversas de las vértebras lumbares (véase fig. 1-8); conectan de forma variable las venas lumbares y comu-

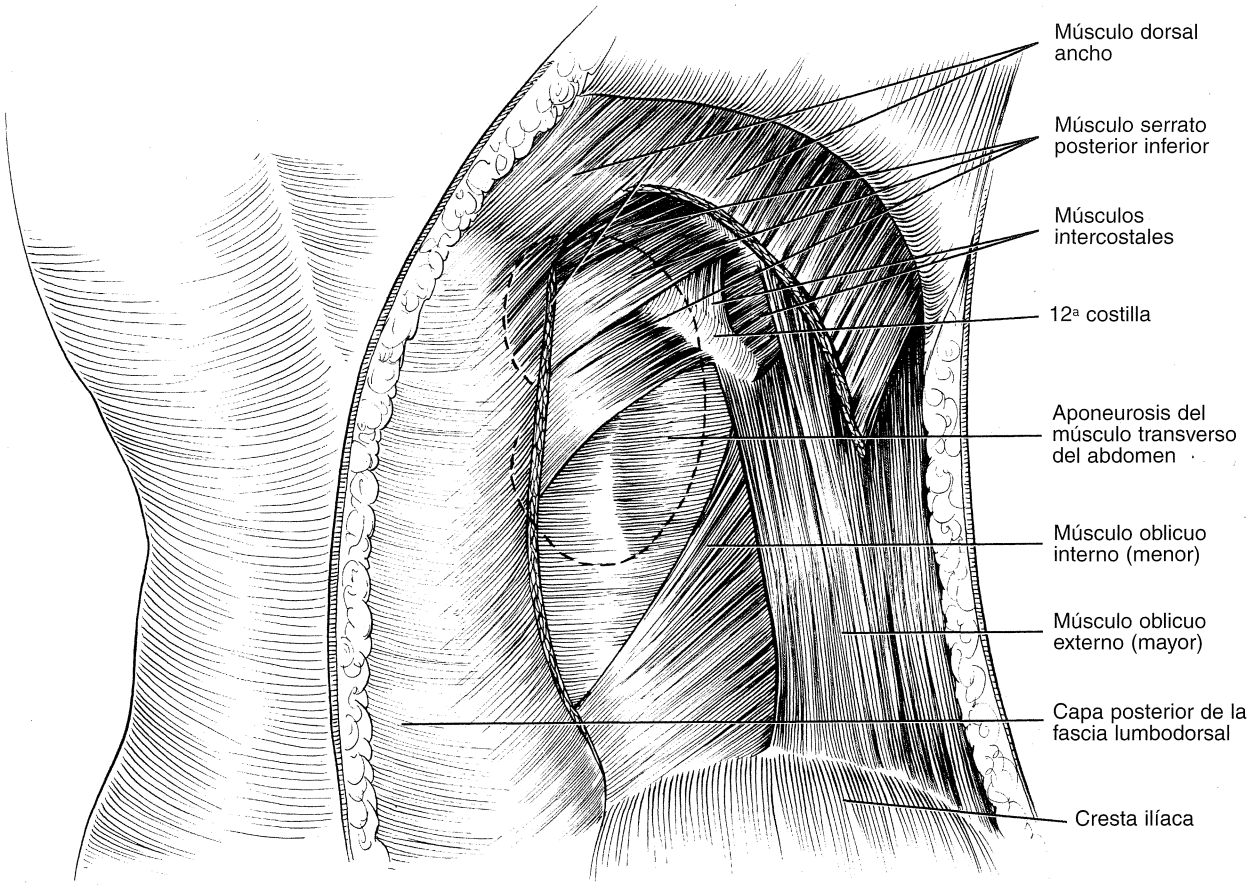


Fig. 1-3. Musculatura de la pared abdominal posterior, disección superficial. Se ha extraído un corte del músculo dorsal ancho. La ubicación del riñón derecho dentro del peritoneo se muestra con un *contorno entrecortado.*

nican con las venas hemiácigos (a la izquierda) y ácigos (a la derecha) en el tórax. El drenaje venoso del tracto gastrointestinal difiere algo del de la circulación arterial dado que las **venas mesentérica inferior, mesentérica superior y esplénica se unen para formar la vena porta y drenan proximalmente en el hígado en lugar de hacerlo directamente en la vena cava inferior**.

Las venas gonadales discurren paralelas a las arterias gonadales en su recorrido inferior pero por arriba suelen ubicarse más externas y más cerca del uréter homolateral (véase fig. 1-1A y B). Además, **las venas gonadales a menudo son múltiples en su extensión inferior (la extensión del plexo pampiniforme del cordón espermático en el hombre) y se unen gradualmente para formar un vaso único por arriba. La vena gonadal izquierda suele entrar en la cara inferior de la vena renal izquierda de modo perpendicular** (véase fig. 1-9) pero pocas veces entra en la cara anterolateral izquierda de la vena cava inferior. **La vena gonadal derecha suele drenar oblicuamente en la cara lateral de la vena cava inferior por debajo del nivel de la vena renal derecha** pero, en ocasiones, drena en la vena renal derecha. Las venas gonadales normalmente contienen válvulas. Éstas pueden ser incompetentes o hallarse ausentes y producir el trastorno clínico del varicocele en el hombre. Se piensa que la inserción perpendicular directa de la vena testicular en la cara inferior de la vena renal izquierda desempeña un papel al permitir suficiente presión dorsal para producir este trastorno y puede explicar la preponderancia de los varicoceles del lado izquierdo.

Las venas renales son vasos grandes que drenan desde los riñones para entrar a la vena cava inferior en sus caras laterales aproximadamente en el mismo nivel que las arterias renales. Estas venas se ubican por delante de las arterias y son de mayor calibre, a veces hasta un grado notable (Se las analiza también con mayor detalle junto al riñón.) **La vena renal derecha es muy corta y lo típico es que no reciba ramas,** pero en algunos casos una vena lumbar puede entrar por detrás o la vena gonadal homolateral puede entrar por abajo, como se indicó antes. **La vena renal izquierda es significativamente más larga, cruza la aorta por adelante y por debajo de la salida de la arteria mesentérica superior y es habitual que reciba una vena lumbar (en general la segunda lumbar) en su cara posterior. Además, la vena gonadal izquierda típicamente drena en su margen inferior y la vena suprarrenal izquierda en su margen superior.**

La extensión superior de la vena cava inferior recibe la vena suprarrenal derecha corta y habitualmente

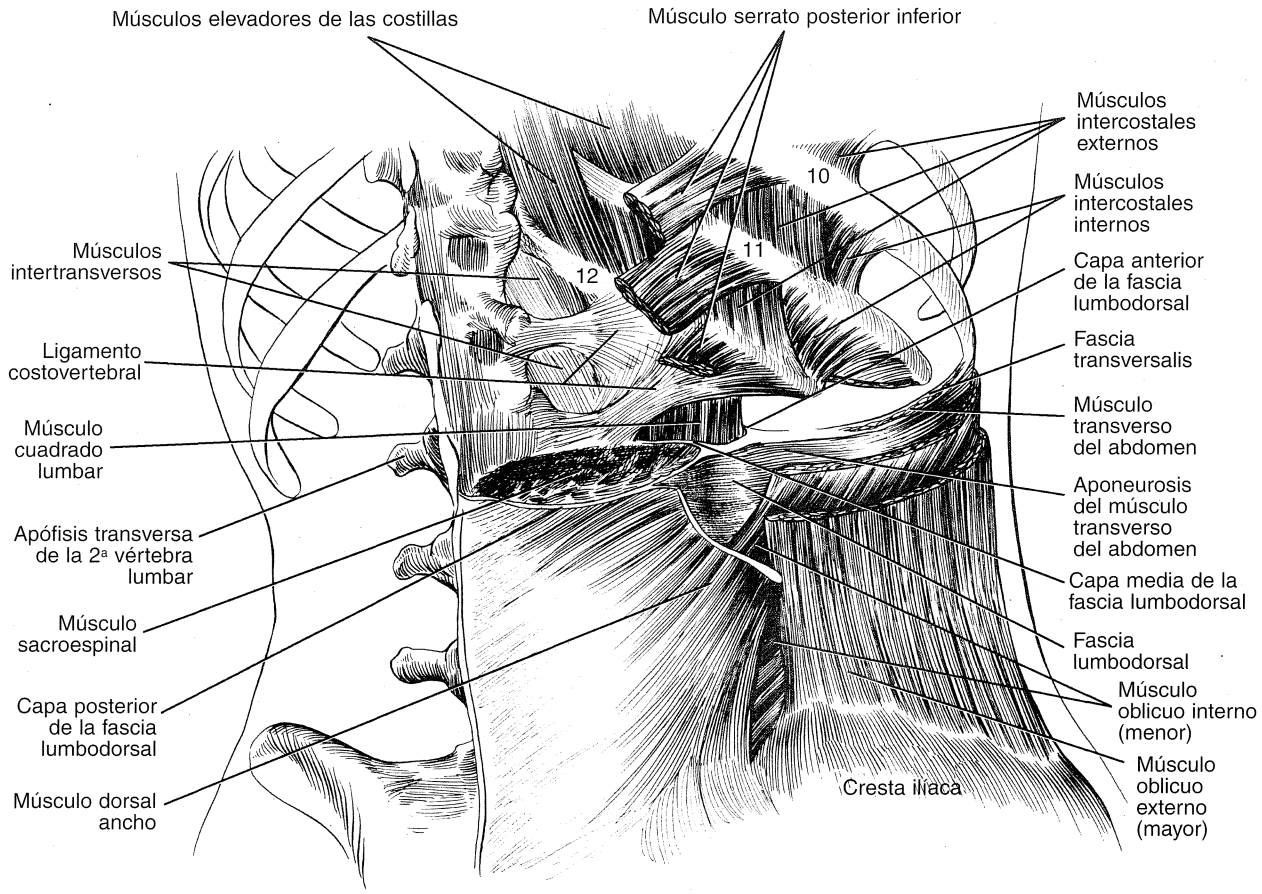


Fig. 1-4. Musculatura de la pared abdominal posterior, disección intermedia. Se observa en la sección de corte el músculo sacroespinal y los tres planos musculares del flanco anterolateral y pueden apreciarse las tres capas de la fascia lumbodorsal posteriormente.

también una vena frénica inferior derecha, en su cara posterolateral o lateral. A la izquierda, la vena frénica inferior puede ingresar en la vena cava inferior de forma directa, pero lo típico es que se una a la vena suprarrenal izquierda para drenar en la vena renal izquierda. La vena suprarrenal izquierda, si bien suele drenar en la vena renal izquierda, en casos poco habituales puede ingresar también directamente en el lado izquierdo de la vena cava inferior. **La vena cava inferior está estrechamente adosada a la cara posterior del hígado y aquí recibe múltiples venas hepáticas muy cortas.** La más inferior de ellas suele ser de pequeño calibre; sin embargo, más superiormente, por debajo del diafragma, es típica la presencia de como mínimo tres troncos hepáticos cortos y muy grandes que drenan en la cara anterior de la vena cava inferior. Después de recibir estos troncos la vena cava inferior sale del abdomen a través del tendón central del diafragma, por delante del hiato aórtico, y después de un recorrido torácico muy breve ingresa en la aurícula derecha de forma directa.

Si bien se ha descrito la anatomía más común de los grandes vasos del retroperitoneo, el desarrollo anómalo de estos vasos sanguíneos y de sus ramas es frecuente, las variaciones posibles son múltiples y se encuentran más allá del alcance de este texto. Más tarde, cuando se trate el riñón, se hará una breve mención de las anomalías vasculares renales más frecuentes.

Linfáticos

El drenaje linfático de las extremidades inferiores, el periné y los genitales externos y las vísceras pelvianas debe discurrir a través del retroperitoneo. Los linfáticos de estas grandes distribuciones anatómicas finalmente se unen en los vasos y los ganglios linfáticos ilíacos comunes, que forman después las cadenas linfáticas lumbares verticales ascendentes que siguen los grandes vasos por arriba (fig. 1-10; véase también fig. 1-1). Estas cadenas ganglionares lumbares son sitios de drenaje extrarregional o secundario para cualquier proceso metastásico que se origina en la extremidad inferior, los genitales externos (sin incluir los testículos, que embriológicamente son órganos intraperitoneales) o la pelvis. **Los linfáticos lumbares ascendentes están estrechamente adosados a los grandes vasos, con múltiples comunicaciones transversas entre los vasos linfáticos ascendentes. Es importante señalar que la mayor parte del flujo lateral entre los linfáticos ascendentes se mueve desde los troncos lumbares ascendentes derechos a izquierdos.** Estos troncos ascendentes se encuentran unidos por el drenaje linfático del tracto gastrointestinal, que sigue las arterias mesentérica superior, mesentérica inferior y celíaca. **La mayor parte de estos linfáticos ascendentes, si no todos, se unen finalmente por detrás de la aorta para formar el conducto torá-**

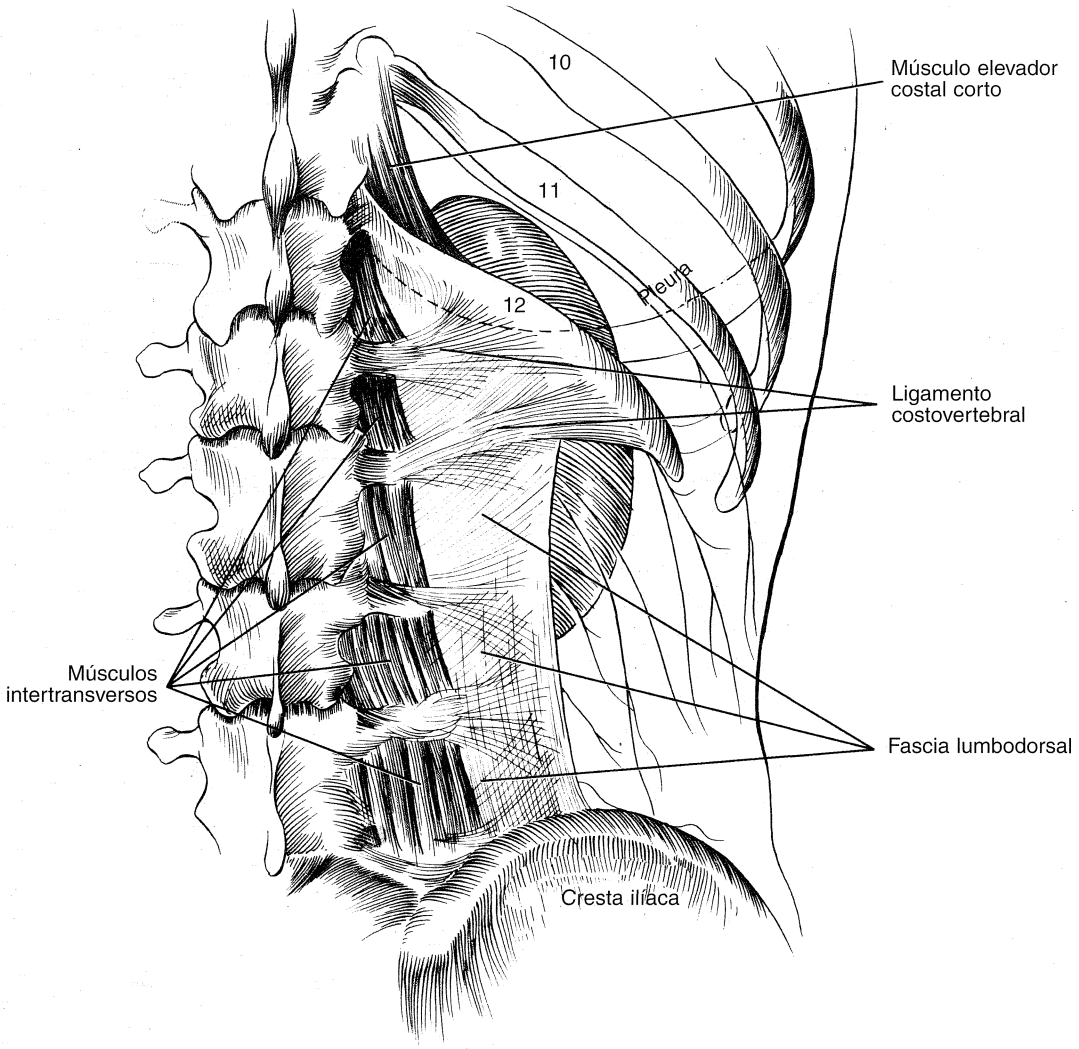


Fig. 1-5. Musculatura de la pared abdominal posterior, disección profunda. Se visualiza la fascia lumbodorsal y el ligamento costovertebral, que nacen de las apófisis tranversas de las vértebras lumbares. También se muestra la relación del riñón y la pleura.

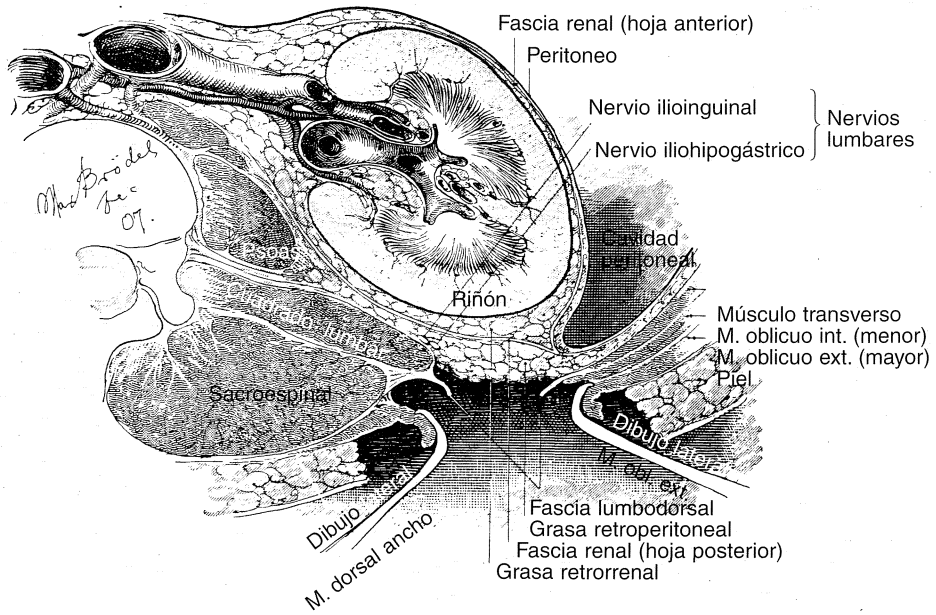


Fig. 1-6. Corte transversal a través del riñón y la pared abdominal posterior que muestra la fascia lumbodorsal incidida. Obsérvese que a través de esta incisión lumbodorsal puede alcanzarse el riñón sin incidir el músculo. (Tomado de Kelly, Burnam.) (De McVay C: Anson & McVay Surgical Anatomy, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1984.)

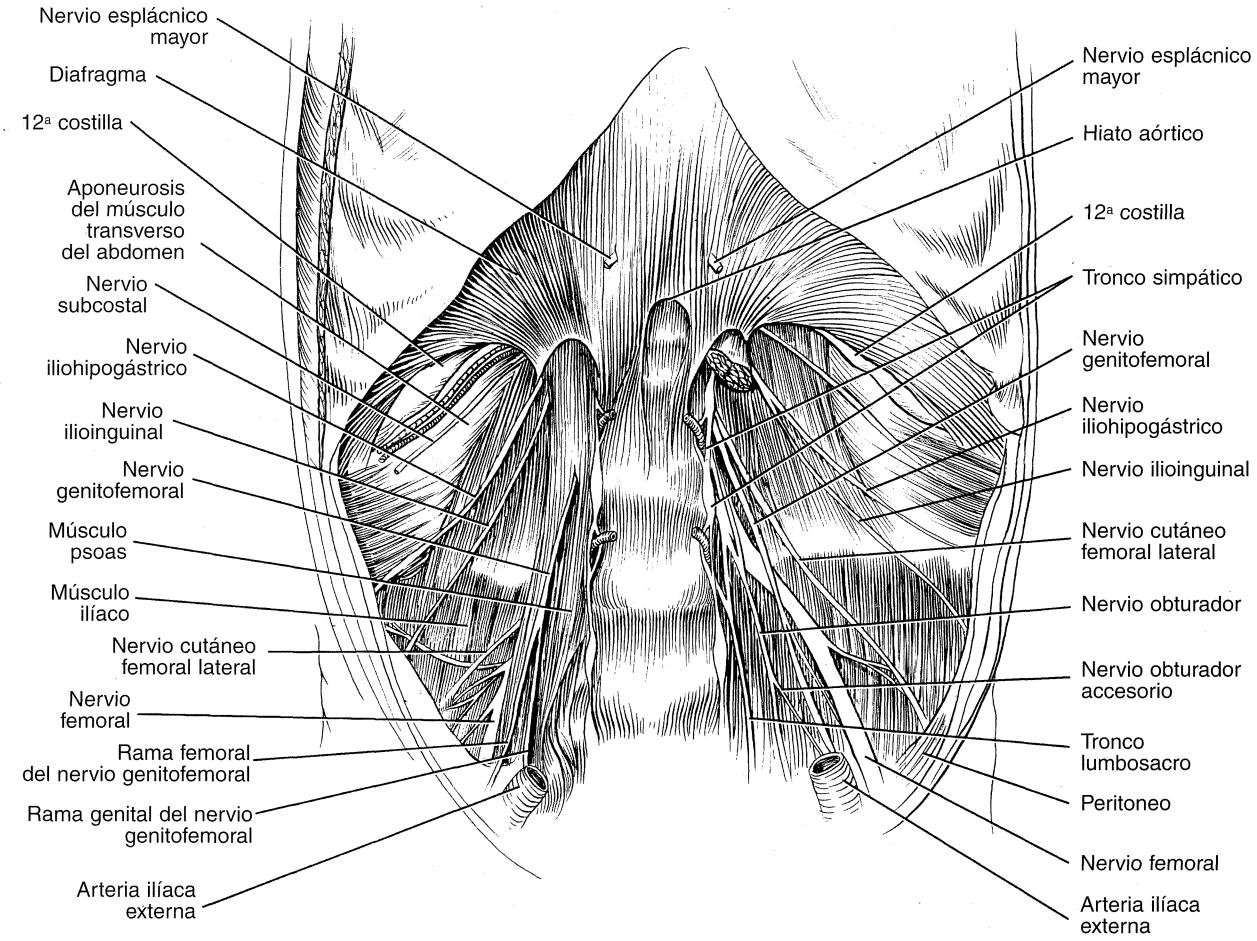


Fig. 1-7. Pared abdominal posterior visualizada desde adelante con todas las vísceras extraídas. Se destaca la anatomía muscular y las estructuras nerviosas que atraviesan el retroperitoneo.

cico. En la mayoría de los individuos el sitio de esta coalescencia está marcado por una dilatación localizada de la cadena linfática, la cisterna de Pecquet. Esta última estructura se ubica realmente dentro del tórax, por detrás de la aorta o ligeramente a la derecha de ella, en una posición retrocrural, habitualmente por delante del cuerpo de la primera o segunda vértebra lumbar.

Los linfáticos lumbares constituyen el drenaje ganglionar primario o regional para dos órganos importantes de interés para el cirujano urológico: el riñón y el testículo. Es fácil visualizar los linfáticos renales que siguen los vasos sanguíneos renales y que drenan en los ganglios linfáticos paracava y paraaórticos. Éstos se analizan en detalle junto con el riñón. Los testículos se desarrollan originariamente en el retroperitoneo en estrecha asociación con los riñones y mantienen no solo su irrigación arterial sino también su drenaje linfático hacia los ganglios linfáticos lumbares en el retroperitoneo. Estos ganglios no drenan normalmente en las cadenas ilíacas excepto de forma indirecta en los estados patológicos más avanzados. **Si bien no es estrictamente anatómico, es de uso descriptivo y práctico para el cirujano distinguir tres áreas ganglionares principales en el retroperitoneo: 1) los ganglios paraaórticos izquierdos, que se extienden desde la línea media de este vaso hasta el uréter izquierdo, 2) los ganglios paracava derechos, que se extienden desde la línea media de este vaso hasta el uréter derecho y 3) los ganglios interaortocava, que se extienden desde la línea media de la vena cava inferior hasta la línea media de la aorta.** Algunos estudios cuidadosos de las primeras metástasis de tumores testiculares han mostrado que **el testículo izquierdo drena fundamentalmente en la región ganglionar paraaórtica izquierda, que incluye los ganglios por encima del hilio renal izquierdo, con un drenaje importante hacia la región interaortocava pero esencialmente sin drenaje hacia los ganglios paracava derechos** (fig. 1-11). Por el contrario, **el testículo derecho drena fundamentalmente a la región intercavoaórtica, con un drenaje importante también hacia los ganglios paracava derechos por debajo del hilio renal derecho y un número pequeño pero real de metástasis tempranas del testículo derecho distribuidas en la región paraaórtica izquierda** (fig. 1-12). Ello tiene sentido a la luz del hecho de que la mayor parte del flujo linfático lumbar lateral prosigue de derecha a izquierda. Sin embargo, en los tumores testiculares más extensos y avanzados, debido a la extensa comunicación linfática y a la posibilidad de cierto flujo linfático de izquierda a derecha y también de flujo retrógrado, pueden hallarse me-

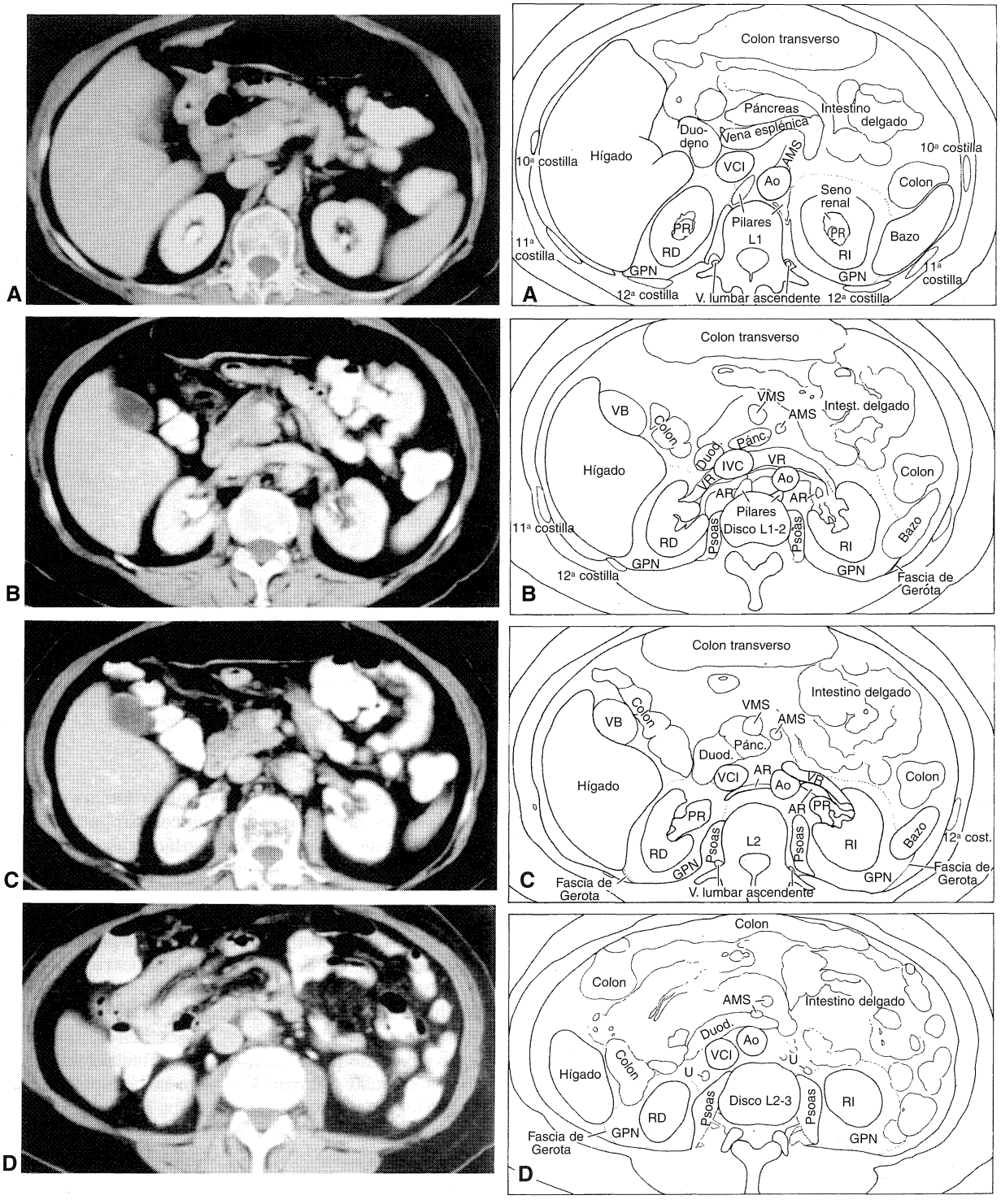


Fig. 1-8. Anatomía de corte transversal del abdomen superior en el nivel de los riñones demostrada con cortes transversos obtenidos mediante tomografía computarizada. Los cortes están organizados de cefálicos a caudales. **A**. Corte a través de los polos superiores de los riñones, por encima de los pedículos vasculares renales. **B**. Corte a través del nivel de las arterias y las venas renales. **C**. Corte ligeramente más inferior que muestra las pelvis renales y la relación del duodeno con el hilio renal derecho. **D.** Corte a través de los polos inferiores de los riñones que muestra los uréteres superiores. Ao, aorta; Duod., duodeno; VB, vesícula biliar; VCI, vena cava inferior; RI, riñón izquierdo; Pánc., páncreas; GPN, grasa perinéfrica; AR, arteria renal; RD, riñón derecho; PR, pelvis renal; VR, vena renal; AMS, arteria mesentérica superior; VMS, vena mesentérica superior; U, uréter.

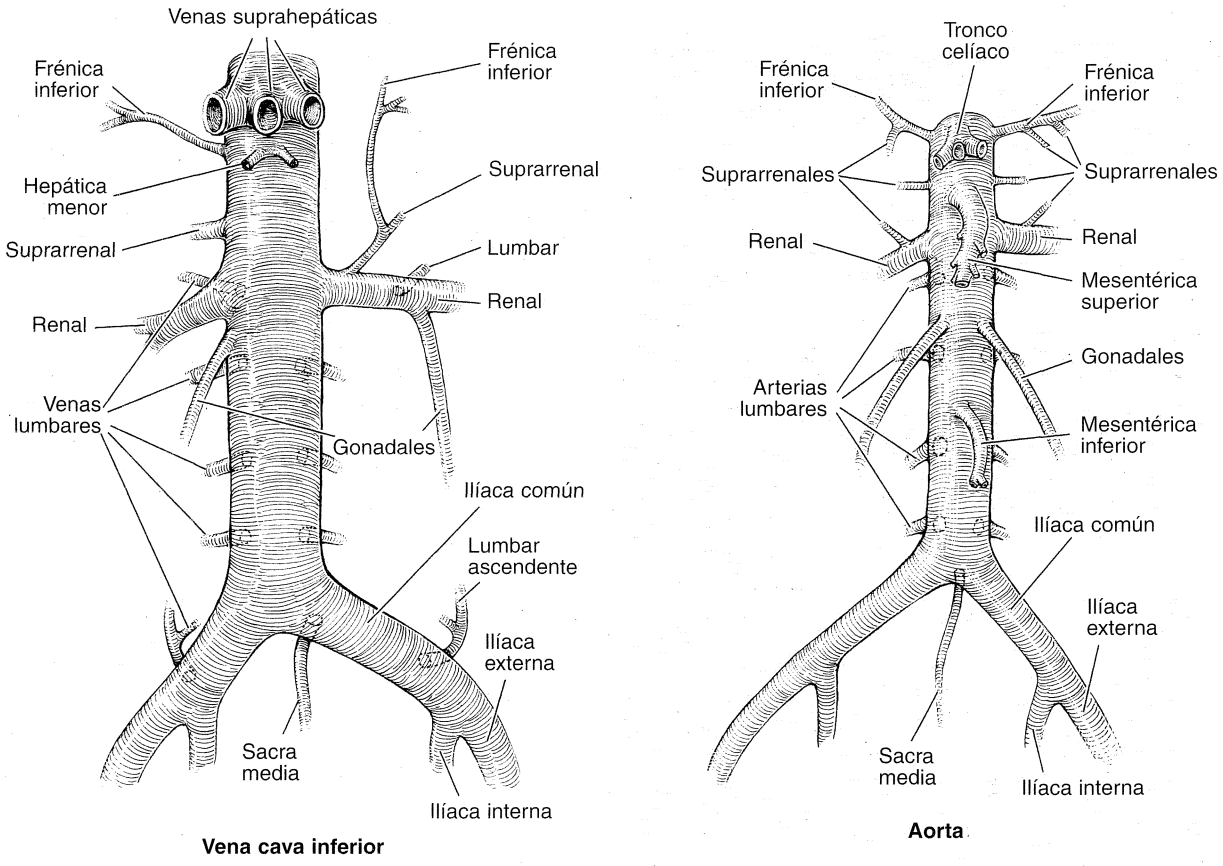


Fig. 1-9. Vena cava inferior y aorta abdominal y sus ramas.

tástasis en cualquier región linfática lumbar y también en localizaciones ilíacas comunes.

Estructuras nerviosas

Autonómicas

El par de cadenas simpáticas toracolumbares nace inicialmente dentro del tórax como la confluencia de fibras preganglionares que se extienden desde el primer nervio espinal (nervio raquídeo) torácico hasta el segundo o el tercer nervio espinal lumbar. Los troncos simpáticos resultantes discurren de manera vertical a lo largo de la cara anterolateral de la columna vertebral y se ubican en el retroperitoneo dentro del surco en la cara medial del músculo psoas homolateral y la columna vertebral, en algunos casos revestidos por el psoas (véase fig. 1-7). Las arterias y las venas lumbares, que discurren posteriormente, se encuentran en asociación muy estrecha con los troncos simpáticos, a los que cruzan de forma perpendicular, y a veces prosiguen directamente a través de porciones divididas de la cadena simpática**. Los troncos simpáticos lumbares contienen diversas cantidades de ganglios de tamaño y posición variable**. Algunas de las fibras preganglionares de los troncos simpáticos establecen sinapsis dentro de estos ganglios con neuronas simpáticas posganglionares que inervan la pared corporal y las extremidades inferiores.

Las fibras preganglionares que inervan las vísceras abdominales abandonan los troncos simpáticos lumbares a través de los nervios esplácnicos lumbares y discurren anteriormente sobre la aorta, donde forman los plexos nerviosos autonómicos asociados con las ramas principales de la aorta abdominal (véase fig. 1-1); establecen sinapsis con neuronas posganglionares en los ganglios de estos plexos. Las excepciones las constituyen las fibras simpáticas preganglionares para la glándula suprarrenal, que discurren sin interrupción y establecen sinapsis directamente con células de la médula suprarrenal. Los plexos aórticos abdominales también reciben aferencias simpáticas de los nervios espinales torácicos 5° a 12° a través de los nervios esplácnico mayor, menor e inferior, que nacen en el tórax y se dirigen hacia abajo a través del diafragma, y aferencias parasimpáticas por medio de ramas de los nervios vagos.

El primer plexo nervioso autonómico y el más grande del abdomen es el plexo celíaco, que se ubica sobre la aorta anterior rodeando al tronco arterial celíaco. Habitualmente los pares de ganglios celíacos se ubican a cada lado de la arteria celíaca (véase fig. 1-1C y D). **A través de este plexo y estos ganglios pasa gran parte o toda la inervación autonómica para la glándula suprarrenal, el riñón, la pelvis renal y el uréter**, así como algunas fibras simpáticas dirigidas a los testículos que viajan a lo largo de las arterias testiculares. Además, en general existe un ganglio aorticorrenal sepa-

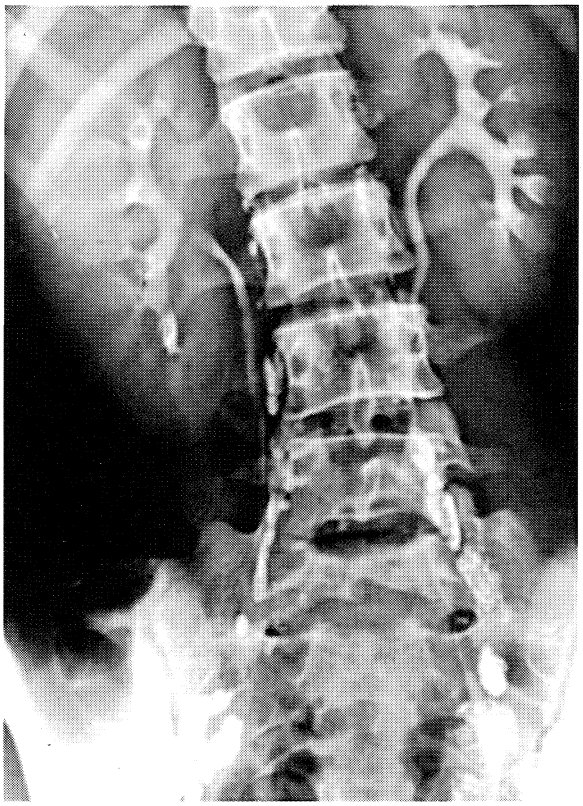


Fig. 1-10. Cadenas linfáticas lumbares ascendentes que siguen el recorrido de los grandes vasos en el retroperitoneo, como se demuestra mediante linfangiografía. El urograma excretor simultáneo muestra la posición relativa de los riñones.

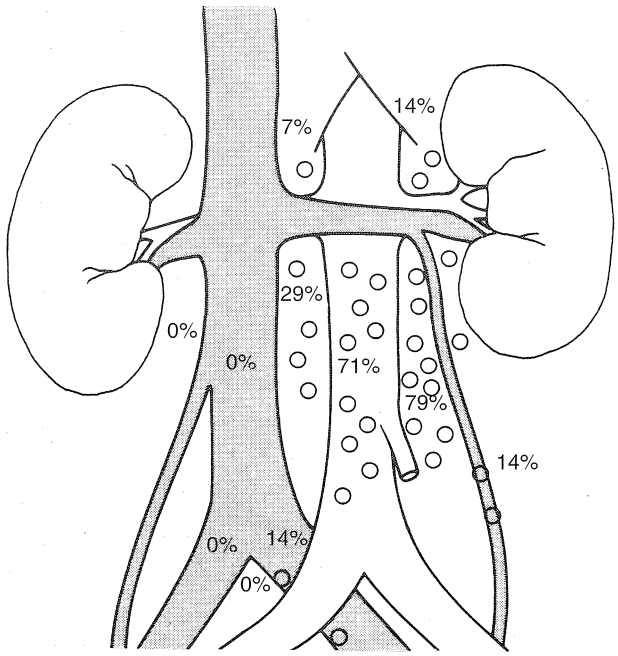


Fig. 1-11. Sitios primarios de drenaje linfático desde el testículo izquierdo, como los definen las metástasis incipientes en los ganglios linfáticos de los tumores de testículo del lado izquierdo. (Tomado de Donohue JP: Metastatic pathways of nonseminomatous germ cell tumors. Semin Urol 1984;2:217.)

rado como una extensión inferior del ganglio celíaco, que forma parte del plexo autonómico renal. El último plexo rodea la arteria renal y sus ramas y es contiguo con el plexo celíaco. **En la extensión inferior de la aorta abdominal gran parte de las aferencias simpáticas a los órganos urinarios pelvianos y al tracto genital viaja a través del plexo hipogástrico superior, que se ubica sobre la aorta por delante de su bifurcación y se extiende hacia abajo sobre la superficie anterior de la quinta vértebra lumbar. Este plexo es contiguo bilateralmente a los plexos hipogástricos inferiores, que se extienden hacia la pelvis.** La interrupción de las fibras nerviosas simpáticas que viajan a través de estos plexos durante la disección retroperitoneal puede provocar pérdida de la emisión de las vesículas seminales, falla del cierre del cuello vesical o ambos, lo que da lugar a eyaculación retrógrada.

Somáticas

La inervación somática sensitiva y motora del abdomen inferior y las extremidades inferiores también nace en el retroperitoneo y discurre a través de él. **El plexo lumbosacro está formado por ramas de todos los nervios espinales lumbares y sacros, con cierta contribución también del 12º nervio espinal torácico** (fig. 1-13). Por arriba los nervios de este plexo se forman en el cuerpo del músculo psoas y lo perforan; las ramas más inferio-

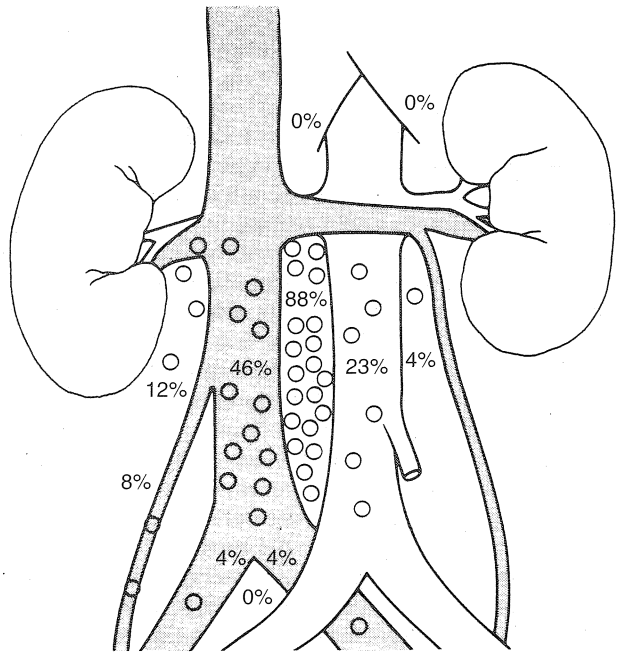


Fig. 1-12. Sitios primarios de drenaje linfático desde el testículo derecho, como los definen las metástasis incipientes en los ganglios linfáticos de los tumores de testículo del lado derecho. (Tomado de Donohue JP: Metastatic pathways of nonseminomatous germ cell tumors. Semin Urol 1984;2:217.)

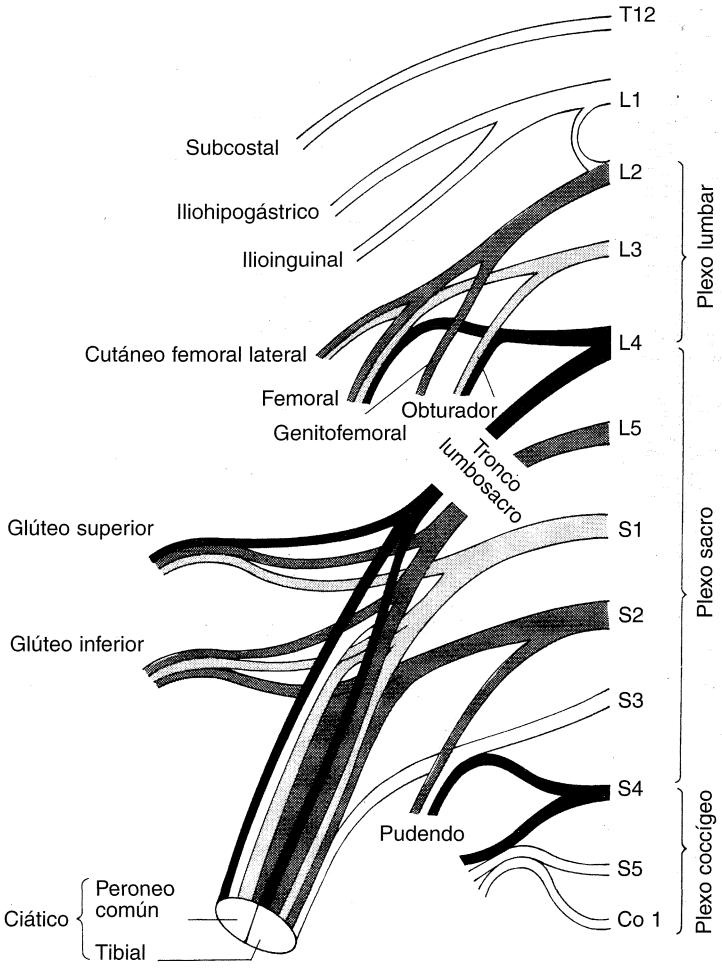


Fig. 1-13. Representación esquemática del plexo nervioso lumbosacro.

res pasan por dentro del psoas a medida que se ingresa en la pelvis (véase fig. 1-7). **El nervio subcostal es la extensión anterior del 12º nervio torácico y se extiende lateralmente por debajo de la costilla 12. A medida que proseguimos hacia abajo el nervio iliohipogástrico y el nervio ilioinguinal nacen como una extensión común del primer nervio espinal lumbar antes de dividirse. Estos tres nervios somáticos cruzan la superficie anterior o interna del músculo cuadrado lumbar antes de perforar el músculo transverso del abdomen y continuar su recorrido entre éste y el músculo oblicuo interno; juntos proporcionan ramas motoras múltiples a los músculos de la pared abdominal e inervación sensitiva a la piel del abdomen inferior y los genitales. El nervio femorocutáneo lateral y el nervio genitofemoral nacen de los nervios lumbares primero a tercero y son principalmente nervios sensitivos para la piel de la parte superior del muslo y los genitales; sin embargo, la rama genital del nervio genitofemoral inerva los músculos cremáster y dartos en el escroto. El nervio genitofemoral se ubica directamente por encima y discurre paralelo al músculo psoas en la mayor parte de su recorrido retroperitoneal y se identifica con facilidad en esta posición.**

El nervio femoral es una estructura más grande que nace de los nervios espinales lumbares segundo a cuarto y se halla oculto en gran medida por el cuerpo del músculo psoas antes de abandonar el abdomen inmediatamente por fuera de la arteria femoral. Esta importante estructura nerviosa no solo inerva los músculos psoas e ilíaco sino también los grandes grupos musculares de la parte anterior del muslo y proporciona inervación sensitiva a las porciones anteromediales de la extremidad inferior. Durante las intervenciones quirúrgicas puede verse comprimido por las ramas de los separadores colocadas inferolateralmente contra el ligamento inguinal en las incisiones abdominales inferiores, lo que produce una parálisis motora importante que impide la extensión activa de la rodilla.

El plexo lumbosacro produce otros dos nervios que brindan aferencias motoras y sensitivas fundamentales a la extremidad inferior. El nervio obturador, un reparo anatómico pelviano importante, nace por detrás del músculo psoas en el retroperitoneo de los nervios espinales lumbares tercero y cuarto antes de dirigirse hacia abajo, donde su principal función consiste en inervar los músculos aductores del muslo. El nervio ciático recibe aferencias de los nervios espinales cuarto lumbar a tercero sacro y adopta su forma final en la pelvis inferior profunda como el nervio único más grande del organismo, que proporciona la mayor parte de su inervación sensitiva y motora a la extremidad inferior.

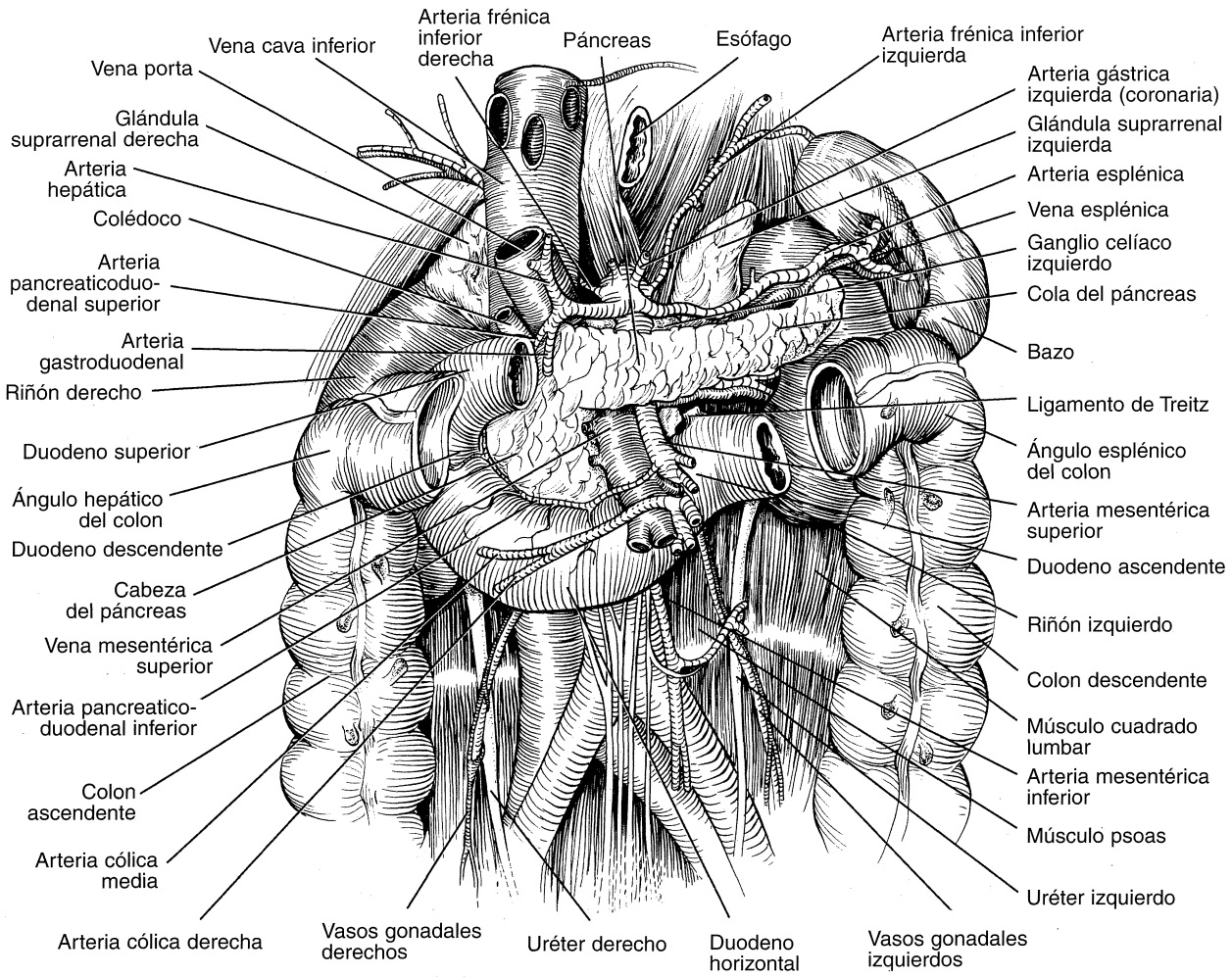


Fig. 1-14. Órganos del retroperitoneo anterior que muestran las relaciones del duodeno, el páncreas, el bazo y los ángulos cólicos con las glándulas suprarrenales, los riñones y los uréteres superiores. Se ha extraído el hígado.

Duodeno, páncreas y colon (fig. 1-14)

Duodeno

El asa con forma de C constituida por el duodeno se ubica en una posición casi completamente retroperitoneal. Solo la porción más proximal de la primera parte (ascendente) del duodeno, inmediatamente después de su salida del píloro gástrico, tiene ubicación intraperitoneal. **La segunda porción (descendente) del duodeno desciende verticalmente de forma directa por delante del hilio renal derecho y por lo tanto está estrechamente relacionada en su cara posterior con el margen medial del riñón derecho, los vasos renales derechos, la pelvis renal, la unión pieloureteral y, a menudo, el uréter derecho superior.** El colédoco también se ubica por detrás de esta porción del duodeno y desemboca en ella. Directamente por dentro del duodeno descendente y en estrecha relación con él se ubica la cabeza del páncreas. Por dentro y por detrás del duodeno descendente se halla la vena cava inferior. La tercera porción (horizontal) del duodeno cruza de derecha a izquierda en el retroperitoneo, directamente por delante de la vena cava inferior y la aorta, por debajo de la salida de la arteria mesentérica superior de la aorta. La arteria mesentérica superior cruza verticalmente esta porción horizontal del duodeno cuando se dirige hacia abajo en la raíz del mesenterio del intestino delgado. **El repliegue quirúrgico del duodeno (maniobra de Kocher) hacia delante y de derecha a izquierda proporciona una exposición quirúrgica anterior de los vasos renales y la pelvis renal en la derecha. El repliegue del duodeno también es necesario para exponer las porciones abdominales superiores de los grandes vasos y de la vena renal izquierda en las disecciones retroperitoneales.**

Páncreas

El páncreas es un órgano sólido con función endocrina importante como fuente de insulina; su función exocrina también es importante porque secreta numerosas enzimas digestivas que se vacían a través del sistema ductal pancreático en el duodeno descendente; con el duodeno, que rodea la cabeza del páncreas sobre la derecha, ocupa una posición anterior en el retroperitoneo. El cuerpo del páncreas cruza la vena cava inferior y la aor-

ta por debajo del tronco celíaco y por encima de la salida de la arteria mesentérica superior. **La cola del páncreas a la izquierda se relaciona por detrás con la glándula suprarrenal izquierda y la porción superior del riñón izquierdo**. La vena esplénica discurre directamente por detrás del páncreas y la arteria esplénica inmediatamente por arriba de la vena. Por lo tanto, estos dos vasos fundamentales también se relacionan con la porción superior del riñón izquierdo. Estas relaciones son importantes porque el **páncreas y los vasos esplénicos pueden ser lesionados durante las intervenciones sobre el riñón izquierdo**. La lesión de la cola del páncreas, con la liberación ulterior de sus potentes enzimas digestivas y con la posibilidad de una fístula, es una grave complicación potencial. Si bien es menos frecuente, la lesión del duodeno durante las intervenciones del riñón derecho también puede conducir a la liberación de enzimas pancreáticas a través del duodeno y a consecuencias lamentables similares.

Colon

Aunque el colon suele considerarse un órgano intraperitoneal, porciones variables de esta estructura también pueden ocupar una posición retroperitoneal. En particular, las caras posteriores del colon ascendente y el ángulo colónico , y el ángulo izquierdo y el colon descendente, generalmente no están cubiertas por peritoneo. Estas porciones del colon, y en su mayor parte, están fijadas al retroperitoneo anterior y son relativamente inmóviles. **El ángulo hepático del colon cubre el polo inferior del riñón derecho. El ángulo esplénico del colon cubre el polo inferior del riñón izquierdo. El colon ascendente se relaciona por detrás con el uréter derecho y el colon descendente y el colon sigmoide se relaciona con el uréter izquierdo.**

Así, en la mayor parte de los casos la exposición quirúrgica transabdominal de cualquiera de los riñones o de los uréteres se ve facilitada por el repliegue medial del colon suprayacente, lo que se logra efectuando una incisión de repliegue del peritoneo visceral colónico anterior a lo largo de la línea donde se une al peritoneo parietal posterior por fuera del colon sobre la pared abdominal posterior (la denominada *línea blanca de Toldt*). El colon ascendente o descendente puede lesionarse de forma inadvertida durante esta exposición, lo que conduce a la contaminación fecal del campo quirúrgico. Es más común que **los procesos malignos o inflamatorios del colon ascendente o descendente, incluida la apendicitis retrocecal (es decir, retroperitoneal), afectan el uréter del lado comprometido.**

En el repliegue medial del colon ascendente o descendente para exponer las estructuras retroperitoneales subyacentes son importantes las inserciones de la fascia superior. **La flexura hepática del colon está fijada de forma variable al lóbulo derecho del hígado a través del ligamento hepatocólico y la flexura esplénica está fijada de manera más uniforme al margen inferior del bazo por medio del ligamento esplenocólico. La tracción excesiva sobre estos ligamentos durante la manipulación del colon puede producir desgarros viscerales en el hígado o el bazo y hemorragia.** Cuando se requiere una exposición quirúrgica adecuada del riñón homolateral estas inserciones de las fascias avasculares deben identificarse con rapidez y se las debe dividir cortándolas sin ejercer una tensión excesiva durante el repliegue del colon.

LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES (fig. 1-15)

Relaciones anatómicas

Las glándulas suprarrenales son dos órganos endocrinos sólidos de color naranja-amarillento que se ubican dentro de la fascia perirrenal (de Gerota), por arriba y por dentro de cada riñón, enterradas dentro de la grasa perirrenal. Si bien se hallan estrechamente adosadas a los polos superiores de los riñones, las glándulas suprarrenales son distintas desde los puntos de vista embriológico y funcional y se hallan físicamente separadas de los riñones por tabiques de tejido conectivo en continuidad con la fascia de Gerota y por cantidades variables de tejido adiposo perirrenal. Por lo tanto, en casos de ectopia renal la glándula suprarrenal suele hallarse cerca de su posición anatómica normal y no sigue al riñón. De modo similar, en casos de agenesia renal la glándula suprarrenal del lado afectado suele hallarse presente (en más del 90% de estos casos).

La glándula suprarrenal del adulto pesa aproximadamente 5 g y mide 3 a 5 cm de diámetro transverso mayor. En el neonato las glándulas suprarrenales tienen un tamaño mucho mayor en comparación con la masa corporal total y a veces tienen un tercio del tamaño renal en el momento del nacimiento (fig. 1-16). Ambas glándulas suprarrenales son algo aplanadas en el eje anteroposterior, la izquierda más que la derecha. La glándula suprarrenal derecha adopta una forma más piramidal y descansa más arriba del polo superior del riñón derecho (fig. 1-17; véase también fig. 1-15A y B). La glándula izquierda tiene una forma más semilunar y descansa más medial al polo superior del riñón izquierdo; de hecho, puede descansar directamente por encima de los vasos renales en el hilio renal izquierdo (fig. 1-18; véase también fig. 1-15C y D). **Por lo tanto, la glándula suprarrenal derecha suele ubicarse más arriba en el retroperitoneo que la glándula suprarrenal izquierda.** Esto se contrapone con el hecho de que el riñón derecho se ubica, en general, ligeramente más abajo que el izquierdo y se debe tener en cuenta al planificar las incisiones para la cirugía suprarrenal.

El diafragma se ubica por detrás de cada glándula suprarrenal (véanse figs. 1-17 y 1-18). La cara superior de la glándula suprarrenal izquierda se relaciona por adelante con el estómago, mientras que la cola del páncreas y los vasos esplénicos se encuentran adosados a su cara inferior (véase fig. 1-18). La glándula suprarrenal derecha (véase fig. 1-17) se relaciona por delante sobre su cara lateral con el *área desnuda* no peritonizada del hígado. Medialmente la glándula suprarrenal derecha puede relacionarse con el duodeno por delante y también es habi-



A

Fig. 1-15. A. Glándula suprarrenal derecha disecada. Se ha escindido la vena cava inferior para exponer completamente la glándula. También se muestra bien el tronco arterial celíaco, sus ramas y el plexo nervioso autonómico asociado.

(Continúa)

tual que se observe una extensión retrocava de un ala de la glándula, íntimamente relacionada con las caras posterior y lateral de la vena cava inferior.

Composición

Cada glándula suprarrenal es un complejo de dos elementos suprarrenales separados y funcionalmente distintos: la corteza y la médula (fig. 1-19). **La médula, que forma el núcleo central de la corteza suprarrenal, consiste en células cromafines derivadas de la cresta neural e íntimamente relacionadas con el sistema nervioso simpático. Las células de la médula producen catecolaminas neuroactivas, fundamentalmente adrenalina y noradrenalina, que son liberadas directamente en el torrente sanguíneo a través de un sistema de drenaje venoso extenso. La corteza suprarrenal deriva del mesodermo, rodea y encierra por completo a la médula y forma la mayor parte de la glándula suprarrenal: 80 a 90% por peso. Es posible identificar tres capas celulares en la corteza** (véase fig. 1-19). **La capa más externa es la zona glomerular, que produce aldosterona en respuesta a la estimulación por el sistema renina-angiotensina. Las zonas fasciculada y reticular, que producen glucocorticoides y esteroides sexuales, respectivamente, se hallan en ubicación centrípeta. Al contrario de la zona glomerulosa, estas últimas funciones se hallan reguladas por la liberación hipofisaria de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH).** La sustancia de la glándula suprarrenal es intrínsecamente muy friable pero está encerrada por una cápsula colagenosa gruesa, aunque puede desgarrarse

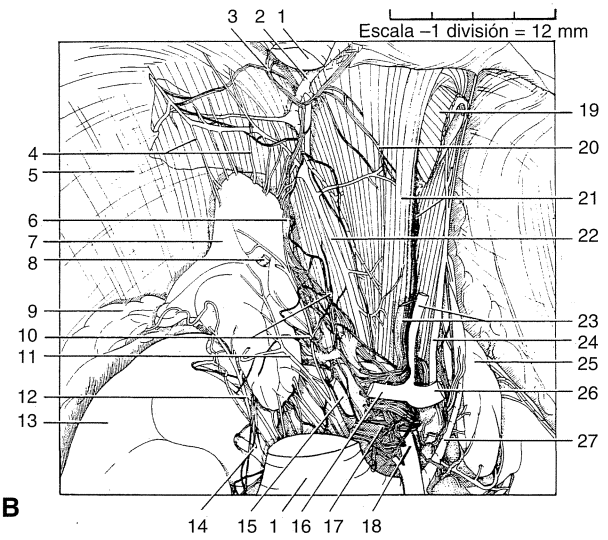


Fig. 1-15. *(Cont.)* **B**. 1. Vena cava inferior (seccionada). 2. Vena frénica inferior derecha. 3. Nervio frénico derecho. 4. Arterias suprarrenales superiores (que se ramifican a partir de la arteria frénica inferior derecha). 5. Diafragma. 6. Ganglio frénico inferior. 7. Glándula suprarrenal derecha. 8. Vena suprarrenal derecha (seccionada). 9. Grasa retroperitoneal pararrenal. 10. Nervios autonómicos para la glándula suprarrenal. 11. Arteria suprarrenal media (desde la aorta). 12. Arteria suprarrenal inferior (desde la arteria renal). 13. Riñón derecho. 14. Rama de la arteria renal derecha. 15. Ganglio celíaco. 16. Arteria hepática común. 17. Plexo nervioso autonómico celíaco. 18. Arteria mesentérica superior. 19. Esófago (seccionado). 20. Rama del nervio frénico. 21. *Línea superior,* pilar derecho del diafragma; *línea inferior,* nervio vago. 22. Arteria frénica inferior derecha. 23. *Línea superior,* arteria gástrica izquierda; *línea inferior,* extensión superior del plexo nervioso autonómico celíaco. 24. Arteria frénica inferior izquierda. 25. Glándula suprarrenal izquierda. 26. Arteria esplénica. 27. Vena suprarrenal izquierda.

(Continúa)

con facilidad con la manipulación excesiva en el momento de la operación.

Vasos e inervación suprarrenales

Las glándulas suprarrenales, en concordancia con su papel clave en el medio hormonal del organismo, son muy vascularizadas. La irrigación es relativamente simétrica de ambos lados. **Varias arterias pequeñas irrigan cada glándula suprarrenal** (véase fig. 1-15). **Éstas son ramas que se pueden explorar hasta tres fuentes arteriales principales: 1) ramas superiores de la arteria frénica inferior, 2) ramas medias directamente de la aorta y 3) ramas inferiores de la arteria renal homolateral** (véase fig. 1-9). **En contraste con las múltiples arterias habitualmente sale una única vena suprarrenal grande de cada glándula desde su hilio anteromedialmente** (véanse figs. 1-17 y 1-18). **Del lado derecho esta vena es muy corta e ingresa directamente en la vena cava inferior sobre su cara posterolateral** (véase fig. 1-15A y B). **La vena suprarrenal de lado izquierdo es más alargada y típicamente se une con la vena frénica inferior izquierda antes de entrar en la cara superior de la vena renal izquierda** (véanse figs. 1-9 y 1-15C y D). **Los linfáticos suprarrenales en general abandonan las glándulas a lo largo del recorrido del drenaje venoso y finalmente se vacían en los ganglios linfáticos paraaórticos.**

La médula suprarrenal recibe mayor inervación autonómica que cualquier otro órgano en el organismo. **Múltiples fibras simpáticas preganglionares entran en cada glándula suprarrenal a lo largo del recorrido de la vena suprarrenal y establecen sinapsis con células cromafines en la médula.** Esta rica inervación simpática de la médula alcanzan la glándula suprarrenal a través de los nervios esplácnicos y del ganglio celíaco. Por el contrario, se piensa que la corteza suprarrenal no recibe ninguna inervación.

LOS RIÑONES Y LOS URÉTERES

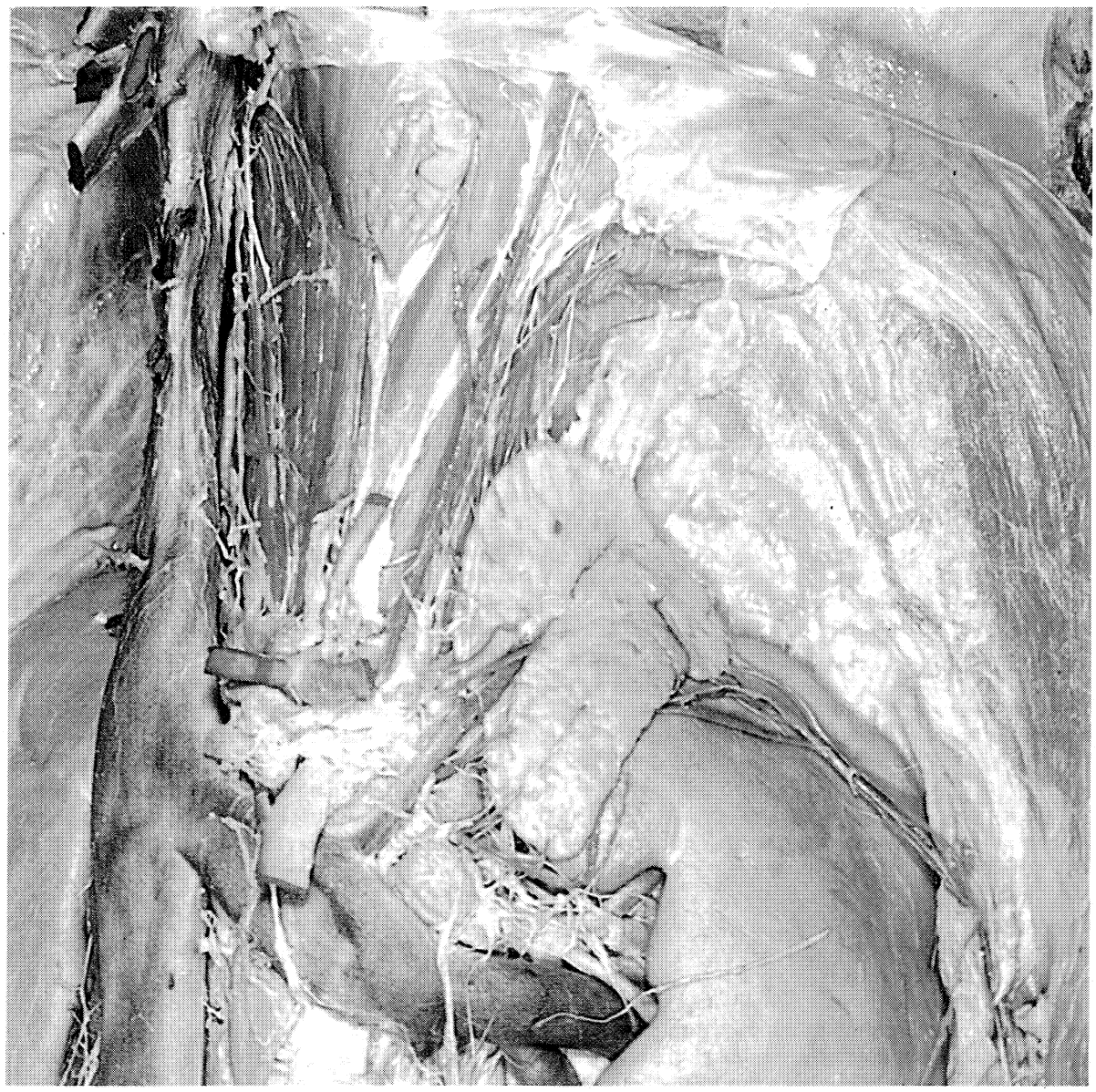
Anatomía macroscópica y microscópica del riñón

Descripción macroscópica

Los riñones son dos órganos sólidos pardo-rojizos que se ubican bien protegidos en la profundidad del retroperitoneo, a cada lado de la columna vertebral (véase fig. 1-1). En tanto que órganos dedicados a la excreción de orina los riñones desempeñan un papel central en el equilibrio de los líquidos, los electrólitos y ácido-base en el hombre, pero también cumplen funciones endocrinas importantes que se sabe que incluyen el metabolismo de la vitamina D y la producción de renina y eritropoyetina; son órganos muy vascularizados que reciben un 20% del volumen minuto cardíaco total en condiciones normales y su parénquima es friable. Una cápsula delgada pero fibroelástica y resistente envuelve al parénquima y, al contrario de éste, soporta la sutura. En el riñón normal la cápsula puede ser retirada fácilmente del parénquima por el cirujano o, de modo similar, elevarse del parénquima por un hematoma.

El riñón normal del hombre adulto pesa alrededor de 150 g; en promedio es ligeramente más pequeño en la mujer, en la que pesa alrededor de 135 g. El riñón normal típico tiene 10 a 12 cm de diámetro vertical, 5 a 7 cm de diámetro transverso y cerca de 3 cm de espesor anteroposterior. Nuevamente, el tamaño en las mujeres tiende hacia el extremo inferior de estos intervalos de medición, aunque estas dimensiones se relacionan más con el tamaño corporal global que con el sexo dado que los individuos más pequeños suelen tener una masa renal menor que los individuos más grandes. Los riñones varían algo de derecha a izquierda, con la tendencia del riñón derecho a ser más corto en dimensión vertical y a veces más ancho que el riñón izquierdo, un hecho atribuido al efecto de la masa hepática sobre la derecha.

En los niños los riñones son relativamente más grandes en comparación con el tamaño corporal, al igual que las glándulas suprarrenales, y en el momento del nacimiento los riñones tienen un contorno irregular con múltiples lobulaciones fetales (véase fig. 1-16). Estas lobulaciones típicamente desaparecen en los primeros años de la vida. Hacia la edad adulta la superficie lateral



C

Fig. 1-15. *(Cont.).* **C.** Glándula suprarrenal izquierda disecada.

(Continúa)

del riñón suele formar una convexidad suave con los polos superior e inferior redondeados; sin embargo, **no es raro ni anormal observar la persistencia de cierto grado de lobulación fetal durante toda la vida adulta** (fig. 1-21). De modo semejante es usual observar una comba céntrica en el contorno mediolateral del riñón. **En ambos lados, referida como giba de dromedario. Ello también constituye una variación normal,** que se cree que es secundaria a la presión hacia abajo desde el bazo o el hígado sobre el riñón durante el desarrollo, y ocurre mucho más a menudo del lado izquierdo.

Sobre la superficie medial de cada riñón existe una depresión, el hilio renal. El hilio renal se abre en el seno renal, un espacio que forma la porción central del riñón y está rodeado por el parénquima renal (fig. 1-22A y B; véase también fig. 1-8). Las estructuras colectoras urinarias y los vasos renales ocupan el seno renal y abandonan el riñón a través del hilio medialmente. Cantidades variables de grasa rodean estas estructuras dentro del seno renal.

Anatomía microscópica

El parénquima renal se divide en corteza y médula. La corteza de color más claro se puede distinguir fácilmente de la médula más oscura incluso en la inspección macroscópica de un riñón seccionado (véase fig. 1-22A y B). La médula no es contigua sino que consiste en múltiples segmentos cónicos distintos, las *pirámides* renales. **El ápice redondeado de cada pirámide es la papila renal, que señala centralmente hacia el seno renal, dónde está excavado por un cáliz menor individual** del sistema colector renal. Por lo tanto, la cantidad de pirámides se corresponde con la cantidad de cálices menores. La ba-

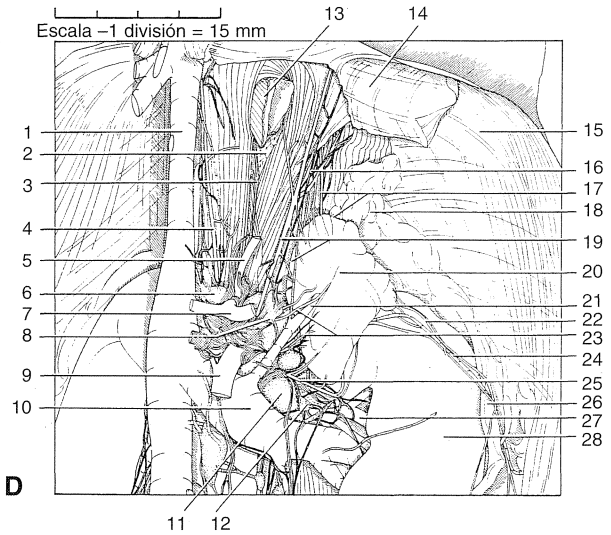


Fig. 1-15. *(Cont.).* **D.** 1. Vena cava inferior. 2. Hiato esofágico. 3. Nervio vago. 4. Arteria frénica inferior derecha. 5. Arteria gástrica izquierda (coronaria eestomáquica). 6. Ganglio celíaco derecho. 7. Arteria celíaca. 8. Ganglio celíaco izquierdo. 9. Arteria mesentérica superior. 10. Vena renal izquierda. 11. Ganglio linfático hiliar renal. 12. Plexo nervioso autonómico renal. 13. Esófago (seccionado). 14. Peritoneo (seccionado). 15. Diafragma. 16. Plexo nervioso autonómico frénico. 17. *Línea superior,* arterias suprarrenales superiores (desde la arteria frénica inferior); *señalador inferior,* margen superior de la glándula suprarrenal izquierda. 18. Grasa perinéfrica. 19. *Línea superior,* arteria frénica inferior izquierda; *línea inferior,* margen medial de la glándula suprarrenal izquierda. 20. Glándula suprarrenal izquierda. 21. Vena suprarrenal izquierda. 22. Arteria suprarrenal inferior (que en este caso se ramifica desde la arteria perinéfrica/capsular del riñón). 23. Arterias suprarrenales medias (desde la aorta). 24. Vasos sanguíneos perinéfricos dentro de la fascia de Gerota. 25. Arteria suprarrenal inferior (desde la arteria renal). 26. Grasa perinéfrica. 27. Rama de arteria renal izquierda. 28. Riñón izquierdo. (A-D. Reproducido de la colección anatómica Bassett, con autorización otorgada por el Doctor Robert A. Chase.)

se de cada pirámide discurre más o menos paralela al contorno externo del riñón. **La corteza renal cubre las pirámides, no solo en la periferia sino también extendiéndose hasta el seno renal. Es a través de estas extensiones interpiramidales de la corteza –las columnas renales (de Bertin)– que los vasos renales entran y salen del parénquima renal.** Se define como lóbulo renal a cada pirámide medular y su corteza circundante asociada.

Desde el punto de vista microscópico el parénquima renal consiste en múltiples estructuras tubulares, en parte las redes vascular y capilar abundantes del riñón, en parte los distintos túbulos que transportan el filtrado urinario, con escaso tejido intersticial intercalado en el tejido normal (fig. 1-23). En la corteza renal es característico que esta colección tubular se encuentra acribillada por redes capilares redondeadas de glomérulos.

Relaciones y fascia de revestimiento

Relaciones anatómicas

Como consecuencia de la masa hepática, en la mayoría de los individuos el riñón derecho se ubica 1 a 2 cm más abajo en el retroperitoneo que el riñón izquierdo; sin embargo, esto no es invariable y en algunos casos el riñón derecho puede ser más alto que el izquierdo. Es típico que el polo superior del riñón izquierdo se ubique a nivel del cuerpo de la 12ª vértebra torácica y su polo inferior a nivel de la tercera vértebral lumbar. El riñón derecho suele extenderse desde la parte superior de la primera vértebra lumbar hasta la parte inferior de la tercera vértebral lumbar. Sin embargo, estas relaciones varían mucho entre los individuos (fig. 1-24) y también en el mismo individuo. **Los riñones son órganos notablemente móviles y sus posiciones varían con el movimiento inspiratorio y espiratorio del diafragma y con los cambios en la posición de la posición erecta al decúbito dorsal hasta la posición con la cabeza hacia abajo** (posición de *Trendelenburg*) (fig. 1-25).

Las relaciones posteriores de los riñones con la musculatura de la pared abdominal son relativamente simétricas (fig. 1-26). El diafragma cubre aproximadamente el tercio superior o el polo superior de cada riñón. Con el diafragma viaja el repliegue pleural y por lo tanto cualquier abordaje directo de la porción superior del riñón, ya percutáneo ya quirúrgico a cielo abierto, entraña el riesgo de penetrar el espacio pleural. La 12ª costilla de cada lado cruza el riñón aproximadamente en la extensión inferior del diafragma. El borde superior del riñón izquierdo, al ser más alto que el derecho, suele extenderse hasta el borde superior de la 11ª costilla. La porción medial de los dos tercios inferiores de cada riñón, con los vasos renales y la pelvis, se ubica contra el músculo psoas. Al moverse desde adentro hacia fuera sobre la superficie posterior del riñón se encuentra el músculo cuadrado

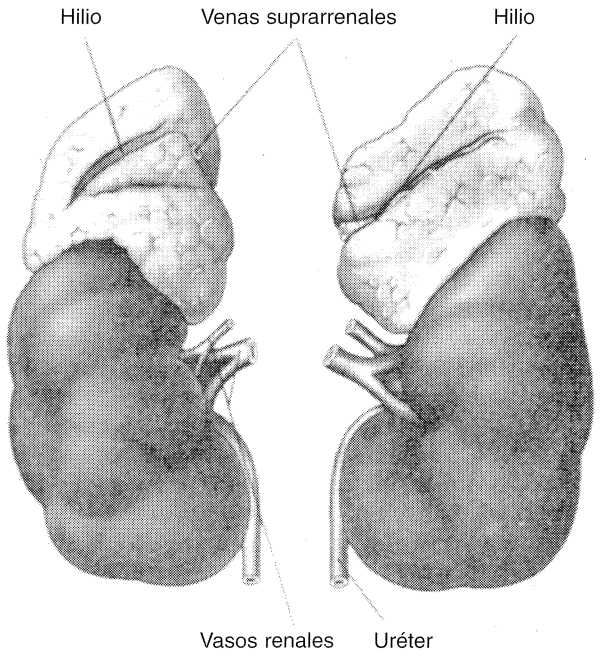


Fig. 1-16. Riñones y glándulas suprarrenales del neonato. Obsérvese el gran tamaño de las glándulas suprarrenales en relación con los riñones y nótese la lobulación fetal de los riñones. (Tomado de Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH [eds.]: Gray's Anatomy, 37th ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1989.)

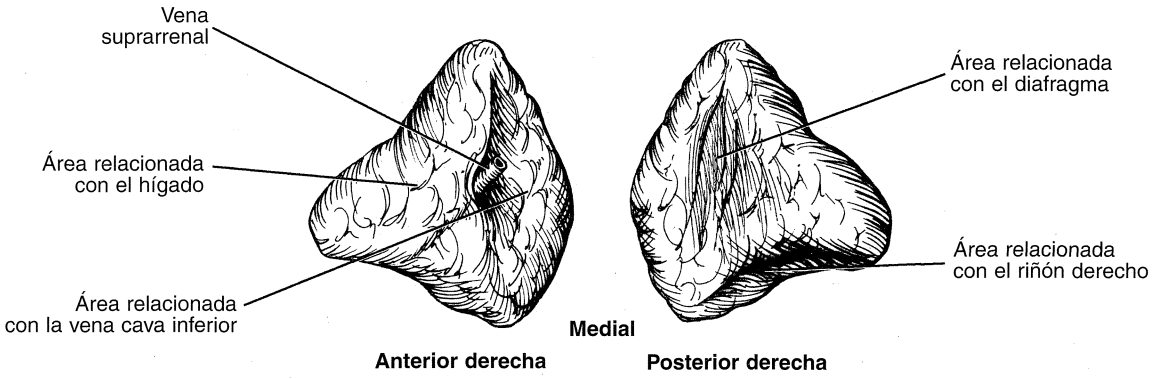


Fig. 1-17. La glándula suprarrenal derecha, caras anterior y posterior y relaciones anatómicas.

lumbar y luego la aponeurosis del músculo transverso del abdomen. **En parte como consecuencia del contorno del músculo psoas el polo inferior de cada riñón se ubica más lejos de la línea media que el polo superior, de modo que los polos superiores se inclinan medialmente en un ángulo leve** (fig. 1-27). **De modo similar, los riñones no se ubican en un plano coronal simple, sino que el polo inferior del riñón está empujado levemente más adelante que el polo superior. La cara medial de cada riñón se halla rotada hacia delante sobre un eje longitudinal en un ángulo de alrededor de 30 grados desde el plano coronal verdadero y los vasos y la pelvis renal salen del hilio por dentro en una dirección relativamente anterior** (véanse figs. 1-8 y 1-27).

Por adelante los riñones difieren de manera significativa en sus relaciones con los órganos intraperitoneales y extraperitoneales (véanse figs. 1-8 y 1-26). El riñón derecho se ubica por detrás del hígado, y está separado de él por el repliegue del peritoneo, salvo por un área pequeña de su polo superior, que entra en contacto directo con el área desnuda retroperitoneal del hígado. La extensión de este repliegue peritoneal ayuda a prevenir que la mayor parte de los grandes cánceres renales derechos, pero no todos, invadan directamente el hígado sobre la derecha. **La extensión del peritoneo parietal que forma un puente entre la fascia perirrenal que cubre el polo superior del riñón derecho y la cara posterior del hígado se denomina ligamento hepatorrenal. La tracción excesiva sobre esta inserción o sobre el ligamento hepatocólico durante la cirugía renal derecha puede producir desgarros parenquimatosos hepáticos. El duodeno se encuentra adosado directamente a la cara medial y las estructuras hiliares del riñón derecho**. El ángulo hepático del colon, que también es extraperitoneal, cruza el polo inferior del riñón derecho. La glándula suprarrenal cubre la cara superomedial del polo superior del riñón derecho y del izquierdo, como ya se analizó.

Sobre la izquierda la cola retroperitoneal del páncreas y los vasos esplénicos relacionados se encuentran apoyados directamente a la porción superior a media y el hilio del riñón. Por encima de la cola del páncreas el riñón izquierdo está revestido por el peritoneo de la bolsa omental (transcavidad de los epiplones) y se relaciona con la pared posterior. Por debajo de la cola pancreática la cara medial del riñón está cubierta por el peritoneo de la cavidad peritoneal y se relaciona con el yeyuno. El polo inferior del riñón izquierdo está cruzado por el ángulo esplénico del colon, generalmente en una posición extraperitoneal. El bazo está separado de la porción lateral superior del riñón izquierdo por el repliegue peritoneal. Sin embargo, **típicamente existe una extensión peritoneal entre la fascia perirrenal que cubre el polo superior del riñón izquierdo y la cápsula esplénica inferior, denominada ligamento *esplenorrenal* o *lienorrenal*. Como sucede con el ligamento esplenocóli-**

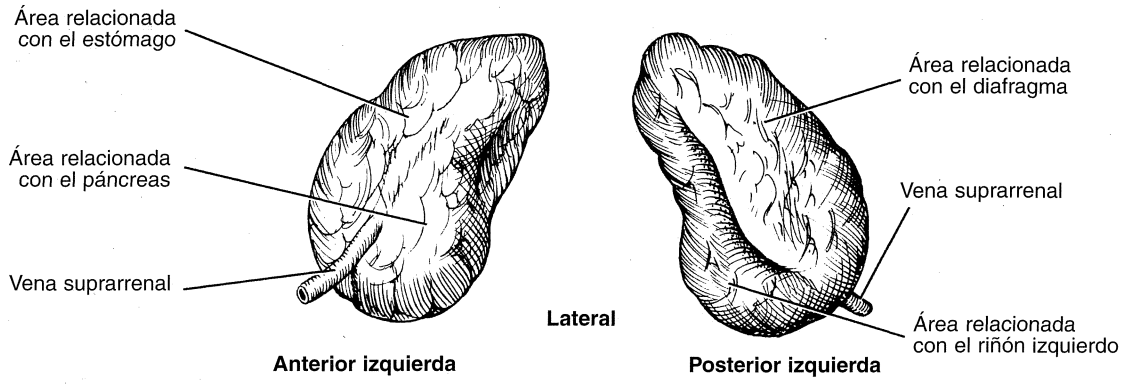


Fig. 1-18. La glándula suprarrenal izquierda, caras anterior y posterior y relaciones anatómicas.

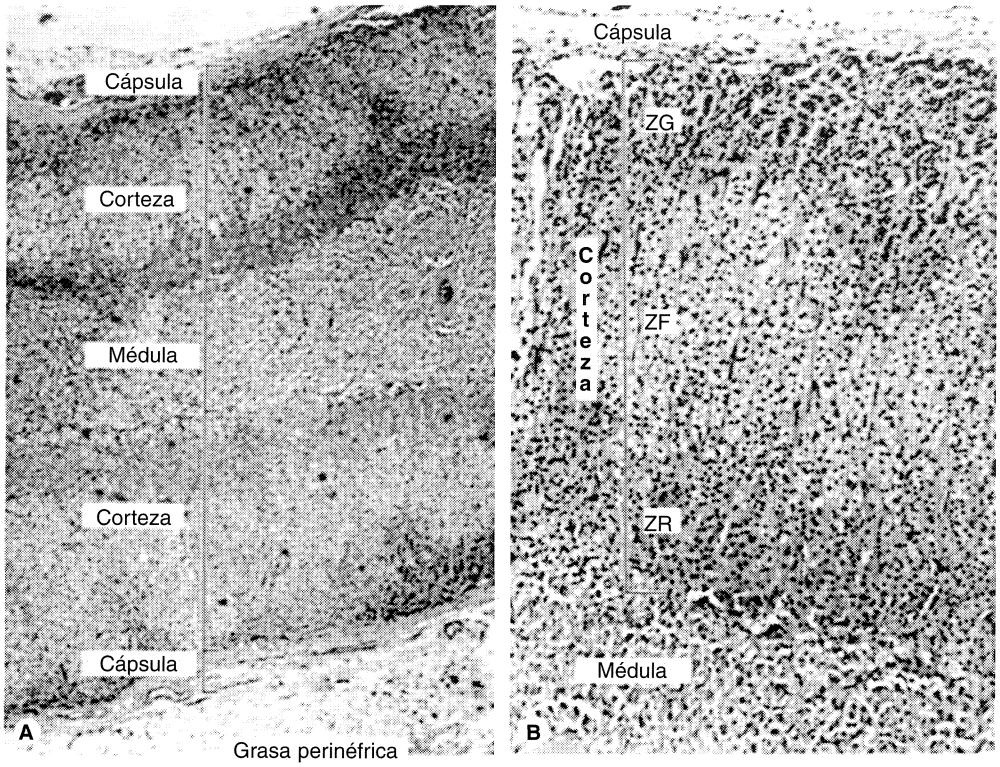


Fig. 1-19. Corte microscópico a través de la glándula suprarrenal. **A.** Corte de espesor completo que muestra la médula suprarrenal rodeada por el tejido de la corteza suprarrenal. También se demuestra la cápsula fibrosa de la glándula suprarrenal y la totalidad de la glándula está rodeada por grasa perinéfrica. **B.** Corte ampliado a través de la corteza suprarrenal que demuestra tres capas celulares funcionalmente distintas: zona glomerular (ZG); zona fasciculada (ZF); zona reticular (ZR).

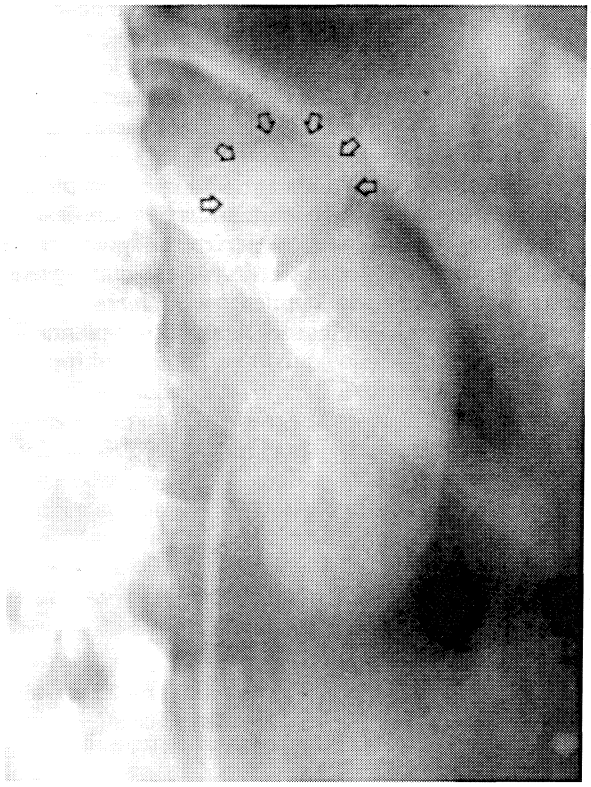


Fig. 1-20. Lobulación fetal persistente (*flechas)* del polo superior del riñón izquierdo demostrada en el urograma excretor.

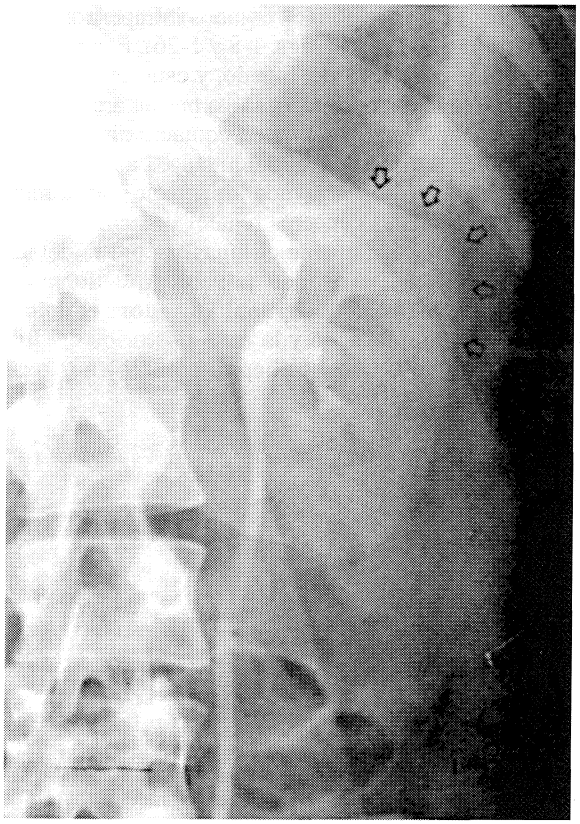


Fig. 1-21. Giba de dromedario (*flechas*) del riñón izquierdo observada en el urograma excretor.

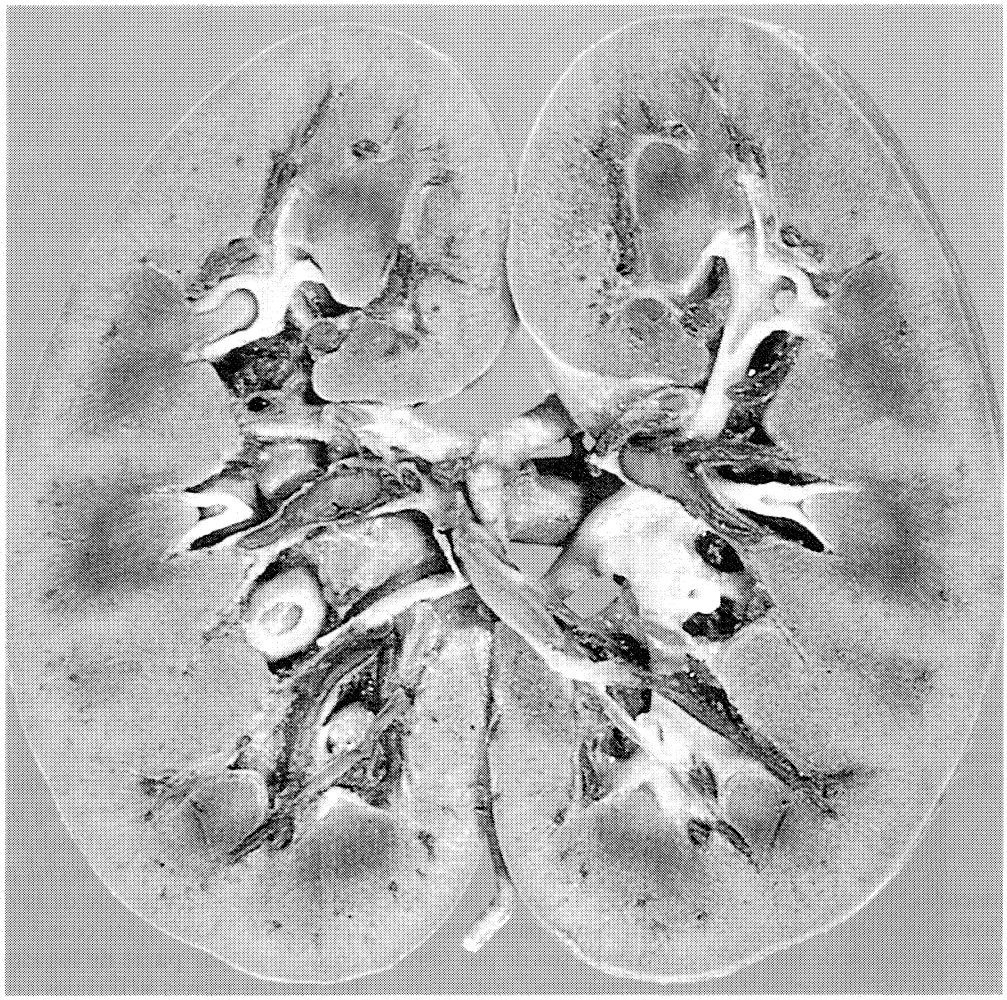


Fig. 1-22. A. Corte coronal a través del riñón izquierdo, con especial atención al seno renal y las estructuras contenidas.

(Continúa)

A

co, adyacente y a menudo contiguo, se debe tener cuidado de no ejercer una tensión excesiva sobre el ligamento esplenorrenal durante los procedimientos quirúrgicos sobre el riñón izquierdo, para evitar el desgarro inadvertido del bazo. Tal desgarro puede requerir una esplenectomía durante la nefrectomía izquierda. Tanto el ligamento esplenocólico y el esplenorrenal como los ligamentos hepacólico y hepatorrenal contralaterales, son típicamente avasculares y se pueden cortar sin peligro.

Fascia de Gerota

Los riñones y las glándulas suprarrenales asociadas están rodeados por grados variables de grasa perinéfrica o perirrenal y juntos se encuentran encerrados laxamente por la fascia perirrenal, denominada en forma habitual *fascia de Gerota* (véanse figs. 1-6, 1-8 y 1-22C y D). **Las hojas anterior y posterior de la fascia de Gerota** (figs. 1-28 y 1-29), **que se extienden por delante y por detrás del riñón, se fusionan en tres lados alrededor del riñón, lateral, media y superiormente.** Por arriba la fascia de Gerota se fusiona y disminuye de tamaño hasta desaparecer sobre la superficie diafragmática inferior. Medialmente la fascia de Gerota se extiende a través de la línea media y es contigua a la fascia de Gerota del lado contralateral, aunque en general las hojas anterior y posterior se encuentran fusionadas y son inseparables cuando cruzan los grandes vasos. **Por abajo la fascia de Gerota se mantiene como un espacio potencial abierto, que contiene el uréter y los vasos gonadales a cada lado**; se adelgaza por abajo y es contigua a la fascia retroperitoneal, que se extiende hacia la pelvis y, en los hombres, también se extiende con los vasos espermáticos y el conducto deferente hacia el escroto. **Alrededor y por fuera de la fascia de Gerota se hallan cantidades variables de grasa retroperitoneal (la grasa *para*rrenal o *para*néfrica), que se diferencia de la grasa *peri*rrenal y *peri*néfrica, la cual está contenida dentro de la fascia de Gerota y es inmediatamente adyacente al riñón.**

La fascia de Gerota forma una barrera anatómica importante alrededor del riñón y suele contener los procesos patológicos que se originan en ese órgano. Los tumores malignos renales, al comienzo de su evolución, tienden a mantenerse dentro de la cápsula fascial formada por la fascia de Gerota y pueden ser escindidos sin peligro y de forma completa extirpando el riñón dentro de la fascia de Gerota circundante intacta como una entidad única. En general la fascia de Gerota puede separarse de la fascia transversalis, que reviste los músculos del retroperitoneo por detrás (véase fig. 1-29) y del peri-

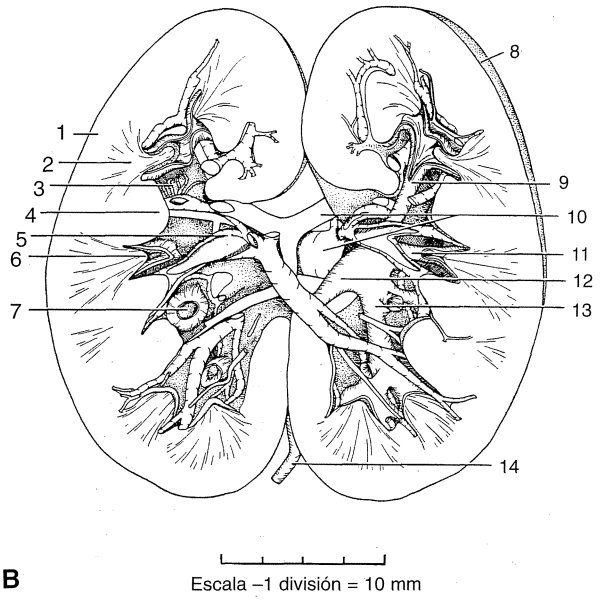


Fig. 1-22. *(Cont.).* **B**. 1. Corteza renal. 2. Médula renal. 3. Seno renal. 4. Columna renal (de Bertin). 5. Rama de la vena renal (cortada). 6. Papila renal (observada en la sección de corte). 7. Papila renal (extremo observado). 8. Cápsula renal. 9. Cáliz mayor para el polo superior. 10. *Línea superior,* arteria renal principal; *línea inferior,* vena renal principal. 11. Cáliz menor. 12. Pelvis renal. 13. Cáliz mayor para el polo inferior. 14. Uréter.

(Continúa)

toneo y el colon por delante (véase fig. 1-28) sin gran dificultad. La fascia de Gerota también sirve para contener las colecciones de líquidos perirrenales, sea de pus (absceso), orina (urinoma) o sangre (hematoma). Estos procesos pocas veces cruzan la línea media a causa de la fusión medial de la fascia de Gerota sobre los grandes vasos. No obstante, cuando son muy grandes estas colecciones pueden extenderse hacia la pelvis y lo hacen, siguiendo el espacio potencial donde la fascia de Gerota no se fusiona por abajo. Los procesos inflamatorios o malignos muy extensos y avanzados pueden erosionar finalmente a través de la fascia de Gerota e invadir los órganos adyacentes o la musculatura de la pared abdominal posterior.

Vasculatura renal

Pedículo renal

El pedículo renal, descrito clásicamente como una arteria única y una vena más grande, entra al riñón a través del hilio renal medialmente (véanse figs. 1-1C y D y 1-22). **La vena renal se ubica más anteriormente y detrás de ella se ubica la arteria; ambas normalmente se ubican por delante del sistema colector urinario –es decir, la pelvis renal–. Las arterias y las venas renales típicamente se ramifican desde la aorta y la vena cava inferior en el nivel del cuerpo de la segunda vértebra lumbar, por debajo del nivel de la salida anterior de la arteria mesentérica superior** (véase fig. 1-9).

Arterias renales

La arteria renal derecha a menudo abandona la aorta a un nivel levemente superior que la izquierda y por lo tanto debe discurrir con una inclinación hacia abajo para alcanzar el riñón derecho, habitualmente más bajo. **La arteria renal derecha pasa por detrás de la vena cava inferior en su recorrido** y es considerablemente más larga que la arteria renal izquierda. En raros casos la arteria renal derecha puede formar un arco hacia delante sobre la vena cava inferior. Por el contrario, la arteria renal izquierda, que es más corta, tiende a ubicarse en un plano horizontal o inclinarse levemente hacia arriba para alcanzar el riñón izquierdo. A causa de la posición posterior y la rotación normales de los riñones ambas arterias renales también discurren en un ángulo posterior leve desde la aorta (véase fig. 1-8). Las arterias renales proveen pequeñas ramas superiores para la glándula suprarrenal y pequeñas ramas inferiores que irrigan la pelvis renal y el uréter superior. Además, las ramas arteriales pequeñas para la cápsula renal y la grasa perinéfrica pueden salir de la arteria renal principal.

La arteria renal principal se divide típicamente en cuatro o más vasos segmentarios, de los que en general se describen cinco ramas (figs. 1-30 y 1-31). **La primera división segmentaria y la más constante es una rama posterior, que habitualmente abandona la arteria renal principal antes de entrar en el hilio renal y prosigue hacia atrás hasta la pelvis renal para irrigar un segmento posterior grande del riñón.** La división anterior remanente de la arteria renal principal se ramifica en forma típica cuando ingresa en el hilio renal.

En la mayor parte de los riñones es posible describir cuatro ramas arteriales segmentarias anteriores, que prosiguen desde arriba hacia abajo: las arterias segmentarias anteriores apical, superior, media e inferior. La arteria renal principal, y cada arteria segmentaria, así como sus múltiples ramas arteriales son *arterias terminales*, sin anastomosis ni circulación colateral, y la oclusión de cualquiera de estos vasos produce isquemia e infarto del parénquima renal correspondiente que irriga; todo el riñón se pierde si la arteria renal principal se lesiona antes de su ramificación.

Las arterias segmentarias discurren a través del seno renal y se ramifican en arterias lobulares, que se dividen nuevamente e ingresan en el parénquima renal como arterias interlobulares (fig. 1-32). Estas últimas se dirigen en forma radial hacia afuera a lo largo de la unión entre la pirámide renal y las columnas corticales de Bertin. Una o más de estas ramas arteriales grandes a menudo se ubican en íntima asociación con los infundíbulos de los cálices menores, en particular las de los polos superior e inferior del riñón, y a veces se lesionan durante los abordajes quirúrgicos del sistema colector renal periférico. Asimismo, la arteria segmentaria anterior inferior a menudo cruza en íntima proximidad con la cara anterior de la unión pieloureteral y, más rara vez, la arteria segmentaria posterior puede cruzar la unión pieloureteral por detrás, en donde cualquiera de las arterias puede verse sometida a una lesión iatrogénica. En la base de



C

Fig. 1-22. *(Cont.).* **C.** Disección del riñón izquierdo dentro del retroperitoneo. Se ha abierto y replegado la fascia perirrenal anterior (de Gerota) para exponer el riñón.

(Continúa)

cada pirámide renal **las arterias interlobulares se ramifican en las arterias arcuatas, que describen un arco paralelo al contorno renal a lo largo de la unión corticomedular. Las arterias arcuatas, a su vez, producen múltiples ramas arteriales radiales, las arterias interlobulillares. Éstas tienen numerosas ramas laterales, que son las arteriolas aferentes de los glomérulos. Cada uno de los glomérulos, que suman hasta 2 millones en cada riñón, es una red esférica de finos capilares permeables a través de los cuales el filtrado urinario abandona el torrente arterial** (fig. 1-33). **La cápsula glomerular (cápsula de *Bowman*) rodea esta red capilar esférica y reúne el filtrado urinario. La sangre abandona la red capilar glomerular a través de la arteriola eferente, que sale del glomérulo junto a la arteriola aferente.** Luego las arteriolas eferentes forman redes capilares secundarias alrededor de los túbulos urinaros en la corteza o pueden descender como asas vasculares rectas en la médula renal, los denominados vasos rectos.

Venas renales

Los capilares posglomerulares drenan finalmente en las venas interlobulillares y por lo tanto en las venas arcuatas, interlobulares, lobulares y segmentarias. Habitualmente, tres grandes troncos venosos, pero a veces hasta cinco, finalmente se unen como la vena renal principal por lo general dentro del seno renal, pero a veces inmediatamente por fuera de él. Es infrecuente que el más inferior de estos troncos venosos segmentarios grandes se ubique en íntima proximidad

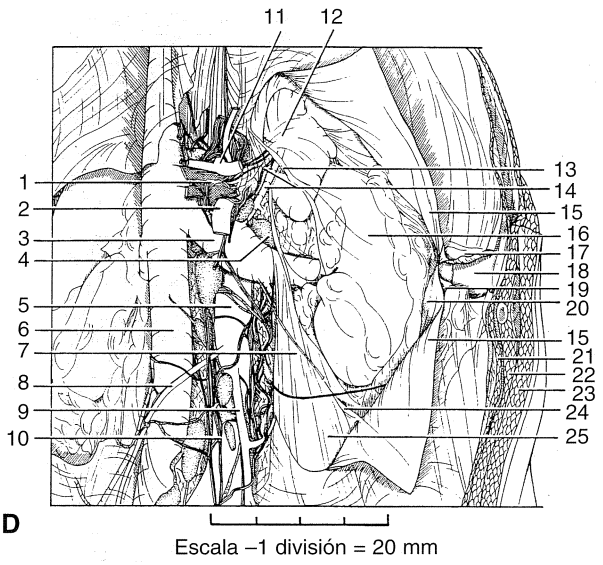


Fig. 1-22. *(Cont.).* D. 1. Plexo nervioso autonómico celíaco. 2. Arteria mesentérica superior (seccionada). 3. Vena renal izquierda. 4. Ganglio linfático hiliar renal. 5. Aorta. 6. Vena cava inferior. 7. Banda fibrosa dentro de la fascia de Gerota. 8. Arteria gonadal derecha. 9. Arteria mesentérica inferior. 10. Parte del plexo nervioso autonómico aórtico. 11. Arteria celíaca. 12. Glándula suprarrenal izquierda. 13. Banda fibrosa en la fascia de Gerota. 14. Vena suprarrenal izquierda. 15. Fascia de Gerota. 16. Riñón izquierdo. 17. Fascia de Gerota. 18. Fascia transversalis. 19. Fascia de Gerota. 20. Fascia de Gerota. 21. Músculo transverso del abdomen (en sección de corte). 22. Músculo oblicuo interno (en sección de corte). 23. Músculo oblicuo externo ((menor) en sección de corte. 24. Banda fibrosa en la fascia de Gerota. 25. Músculo psoas mayor cubierto por vaina fibrosa. (A-D, reproducido de la colección anatómica de Bassett, con autorización otorgada por el doctor Robert A. Chase.)

con la unión pieloureteral. **Al contrario de las arterias renales, ninguna de las cuales se comunica, las venas del parénquima renal se anastomosan libremente**, en especial en el nivel de los vasos arcuatos, y pueden formar grandes "collares" venosos alrededor de los infundíbulos de muchos cálices. Además, las venas interlobulillares comunican a través de un plexo venoso subcapsular (venas *estrelladas*) con venas en la grasa perinéfrica.

La vena renal derecha es corta (2 a 4 cm) e ingresa en la cara lateral derecha de la vena cava inferior directamente, por lo general sin recibir otras ramas venosas. La vena renal izquierda por lo general tiene tres veces la longitud de la derecha (6 a 10 cm) y debe cruzar por delante de la aorta para alcanzar la cara lateral izquierda de la vena cava inferior (véase fig. 1-1). **Por fuera de la aorta la vena renal izquierda típicamente recibe la vena suprarrenal izquierda por arriba, una vena lumbar por detrás y la vena gonadal izquierda por debajo** (véase fig. 1-9). La vena renal izquierda también suele ingresar en la vena cava inferior en un nivel levemente superior que la derecha y de forma más anterolateral, por oposición a la inserción más posterolateral del lado derecho. **Si bien ambas venas renales en general se ubican directamente por delante de sus arterias renales asociadas, esta relación es solo aproximada y la arteria más posterior puede estar un centímetro o más por encima o por debajo del nivel de la vena, una disparidad que se puede exagerar a medida que nos movemos medialmente lejos del hilio renal.**

Variantes anatómicas frecuentes

Las variaciones de la arteria renal principal y de la vena renal son comunes y se presentan en el 25 al 40% de los riñones. La variación más frecuente consiste en la aparición de arterias renales supernumerarias (dos o más arterias para un riñón único, aunque han llegado a hallarse hasta cinco) (fig. 1-34). Estas arterias supernumerarias habitualmente nacen de la aorta lateral, aparecen tal vez un poco más a menudo del lado izquierdo que del derecho y pueden ingresar en el hilio renal o directamente en el parénquima de uno de los polos del riñón. Una arteria supernumeraria del polo superior del riñón es más frecuente que una arteria del polo inferior. Las arterias supernumerarias del polo inferior del lado derecho suelen cruzar por delante de la vena cava inferior, en lugar de hacerlo por detrás. Las arterias del polo inferior de cada lado deben cruzar por adelante del sistema colector urinario y pueden constituir una causa extrínseca de obstrucción de la unión pieloureteral. Las arterias supernumerarias son más comunes en un riñón ec-

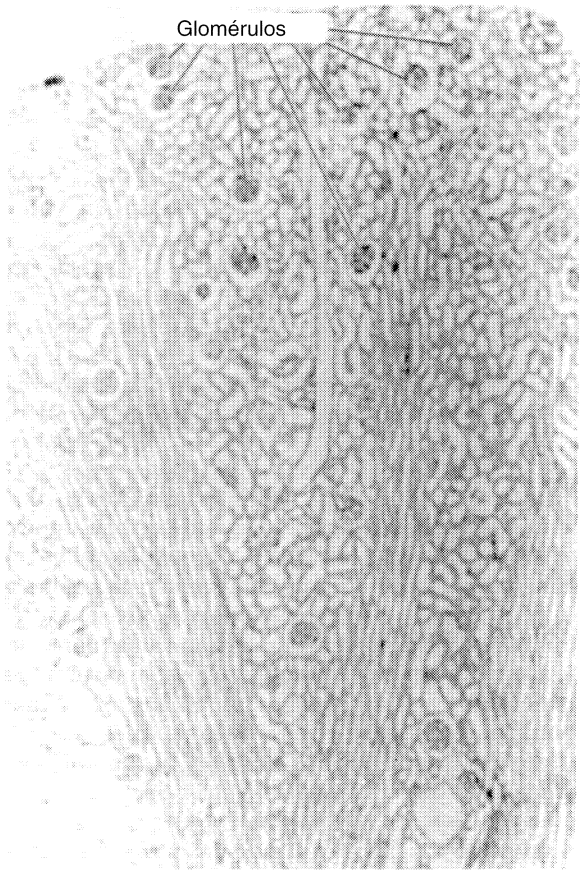


Fig. 1-23. Corte microscópico a través de la corteza renal que muestra el conjunto de vasos y túbulos uriníferos, con glomérulos intercalados.

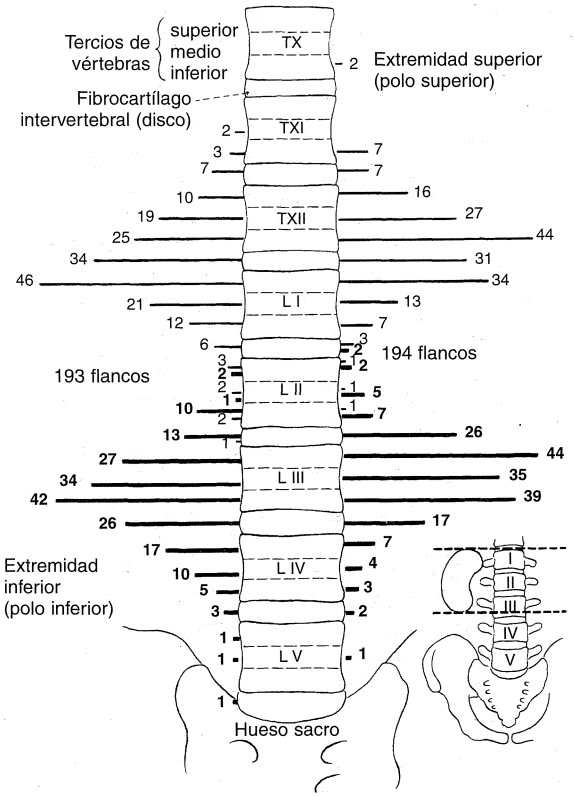


Fig. 1-24. Variación entre los individuos del nivel de los riñones en relación con la columna vertebral. Las *líneas laterales más claras* representan los polos superiores de los riñones; las *líneas laterales más oscuras* representan los polos superiores. (Tomado de Anson BJ, Daseler EH: Common variations in renal anatomy, affecting blood supply, form, and topography. Surg Gynecol Obstet 1961;112: 439-449.)

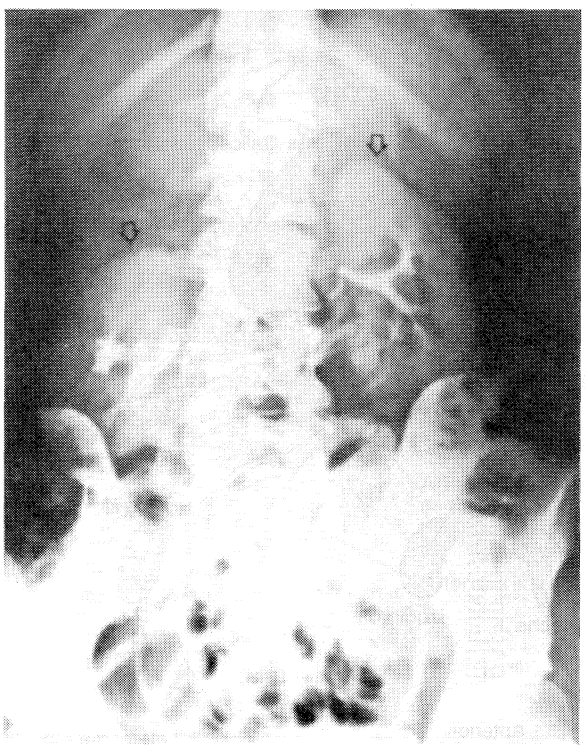


Fig. 1-25. Urograma excretor filmado durante la inspiración completa que muestra la movilidad renal extrema con desplazamiento hacia abajo *(flechas)* de los riñones en un individuo.

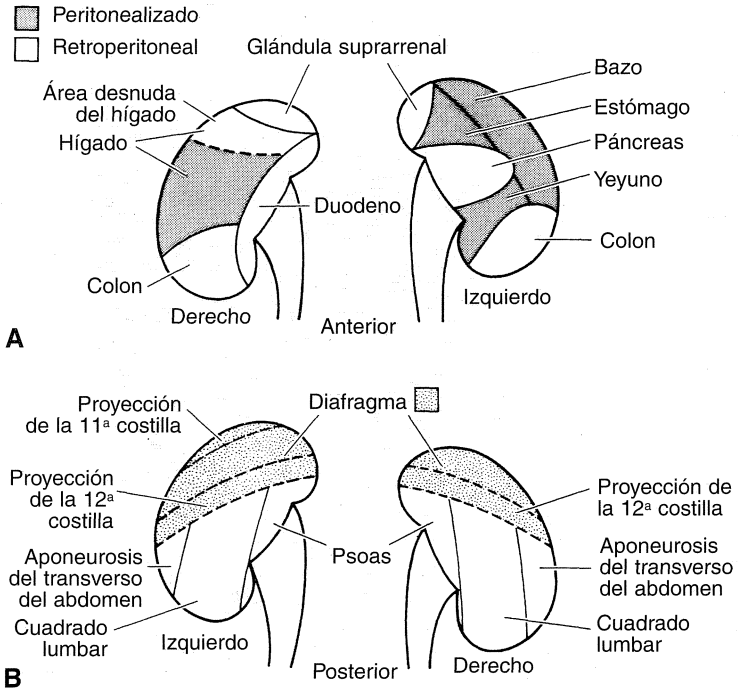


Fig. 1-26. Relaciones anatómicas de los riñones. **A.** Relaciones anteriores con los órganos abdominales. **B.** Relaciones posteriores con los músculos de la pared abdominal posterior y las costillas. **C.** Relaciones con los repliegues pleurales y el esqueleto por detrás.

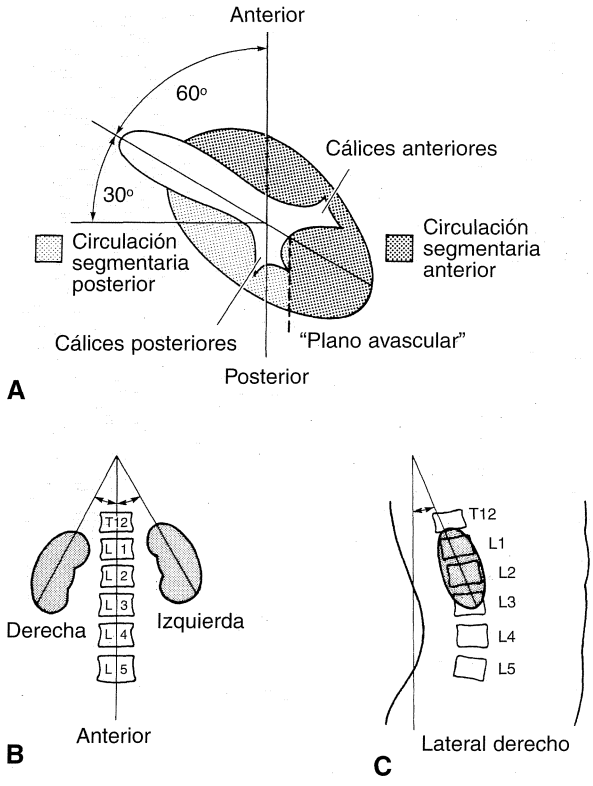


Fig. 1-27. Ejes rotacionales normales del riñón. **A**. Vista transversal que muestra una rotación anterior aproximada de 30 grados del riñón izquierdo del plano coronal, las posiciones relativas de las hileras anterior y posterior de cálices y la ubicalización del plano relativamente avascular que separa la circulación renal anterior y posterior. **B.** Corte coronal que muestra la existencia de una ligera inclinación hacia adentro de los polos superiores de los riñones. **C.** Vista sagital que muestra el desplazamiento anterior del polo inferior del riñón derecho.

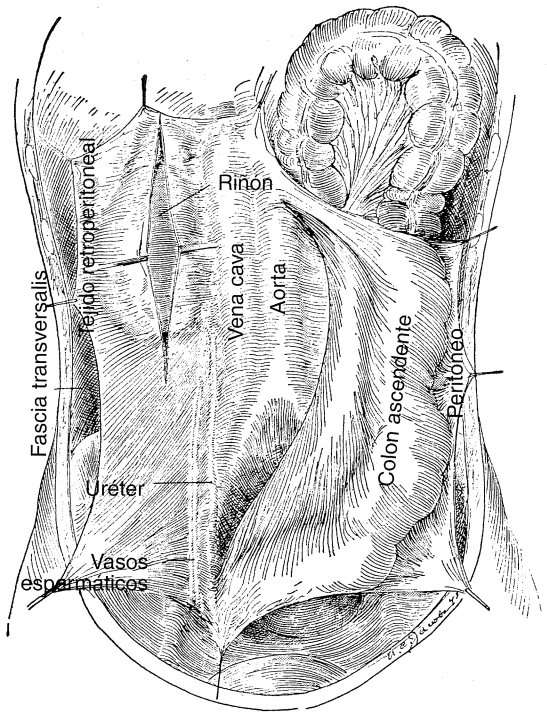


Fig. 1-28. Vista anterior de la fascia de Gerota del lado derecho, dividida sobre el riñón derecho (al que contiene), que muestra la extensión inferior que envuelve el uréter y los vasos gonadales. El colon ascendente y el peritoneo suprayacente han sido replegados medialmente. (Tomado de Tobin CE: The renal fascia and its relation to the transversalis fascia. Anat Rec 1944;89:295-311.)

tópico y, en casos poco habituales nacen de las arterias celíacas, mesentérica superior e ilíaca. Las venas renales múltiples constituyen una entidad menos común y, cuando se encuentran presentes, habitualmente consisten en venas renales dobles que drenan el riñón derecho a través del hilio renal derecho. Las venas polares que abandonan el parénquima renal son raras. Del lado izquierdo, la vena renal principal puede dividirse y enviar una rama anterior y una posterior a la aorta para alcanzar la vena cava inferior (el denominado *collar renal*), que representa una persistencia del estado embriológico. Solo la rama retroaórtica de la vena renal izquierda puede persistir en casos inusuales.

Consideraciones quirúrgicas

La presencia de colaterales venosas renales extensas y la ausencia de colaterales arteriales conducen a dos consideraciones quirúrgicas importantes. El riñón, debido al drenaje venoso colateral extenso a través de su plexo subcapsular, que comunica con los vasos perinéfricos, puede tolerar asombrosamente bien los procesos oclusivos que afectan la vena renal, en especial si ocurren de forma gradual, como sucede con la lenta extensión de un tumor o

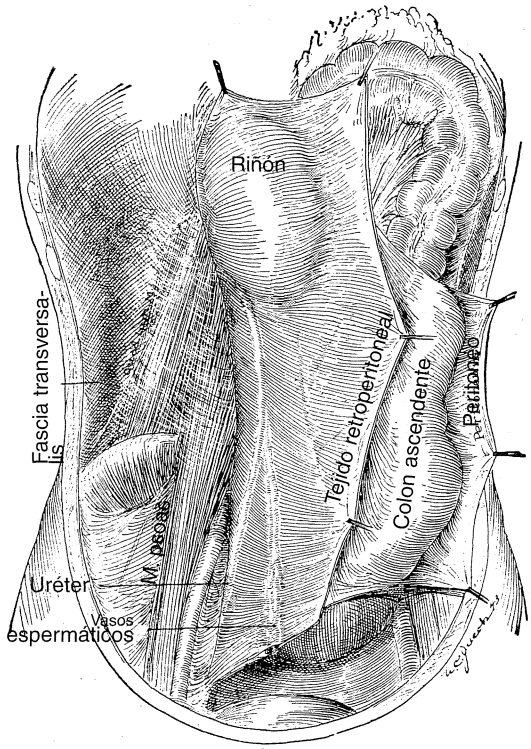


Fig. 1-29. Vista posterior de la fascia de Gerota del lado derecho, rotada medialmente con su contenido de riñón, uréter y vasos gonadales, que expone la pared corporal posterior muscular cubierta por la fascia transversal. (Tomado de Tobin CE: The renal fascia and its relation to the transversalis fascia. Anat Rec 1944;89:295-311.)

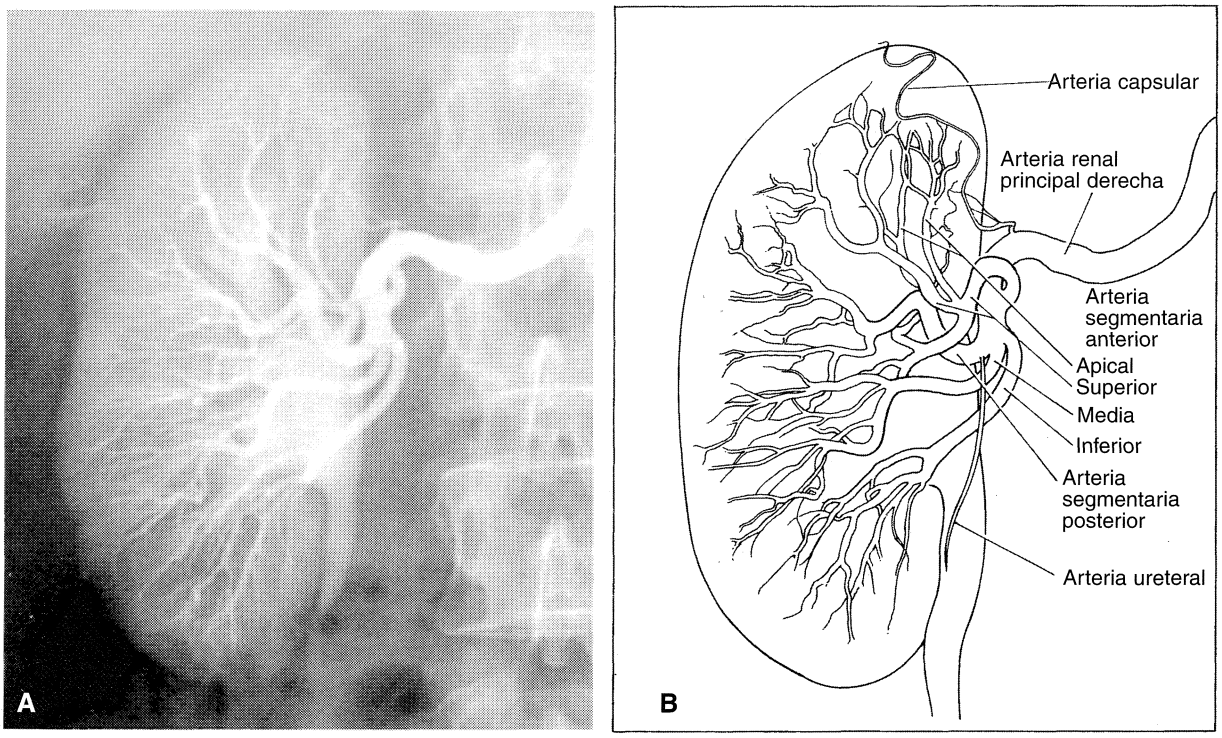


Fig. 1-30. Ramas segmentarias de la arteria renal derecha demostradas mediante angiograma renal.

un trombo. En especial del lado izquierdo, donde puede aparecer drenaje colateral a través de las venas suprarrenal, lumbar y gonadal que comunican con la vena renal izquierda (fig. 1-35), en algunos casos se puede tolerar incluso la ligadura quirúrgica de la vena renal en la vena cava inferior. Por el contrario, la ausencia de colaterales arteriales indica que la lesión o la división de cualquier vaso arterial renal a cualquier nivel producirá cierto grado de pérdida de parénquima renal a través de un infarto. Por lo tanto, cualquier incisión en el parénquima renal debe tomar en cuenta la circulación arterial segmentaria. Para este fin existe un plano longitudinal relativamente avascular sobre la cara posterolateral del riñón entre las circulaciones segmentarias posterior y anterior (véanse figs. 1-27 y 1-31). Aquí es factible realizar una incisión vertical relativamente exangüe para tener acceso quirúrgico al sistema colector urinario. De modo similar, las incisiones transversas a menudo son posibles entre la circulación segmentaria posterior y los segmentos polares del riñón irrigados por las arterias segmentarias apicales o inferiores de la circulación anterior para obtener acceso a los cálices del polo superior o inferior (véase fig. 1-31). Estas últimas incisiones también pueden extenderse hacia adelante para realizar una nefrectomía polar parcial, así como para la extirpación de un tumor. Sin embargo, la circulación segmentaria varía lo suficiente como para requerir que se la defina en cada individuo antes de la incisión, sea con una angiografía perioperatoria o con una inyección arterial segmentaria intraoperatoria de un colorante, por ejemplo azul de metileno.

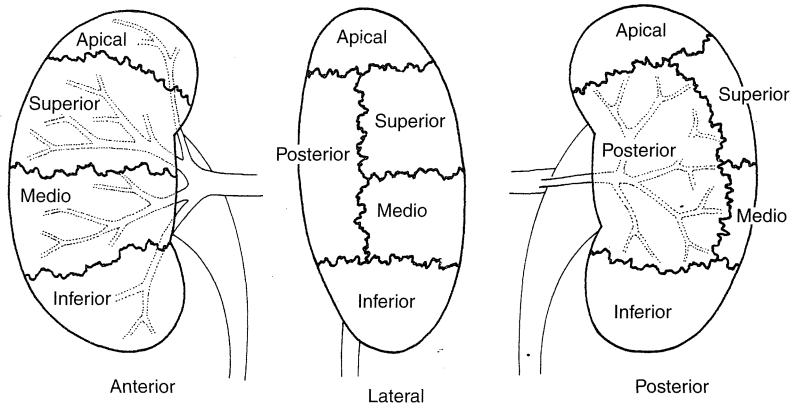


Fig. 1-31. Circulación segmentaria típica del riñón derecho, que se muestra en forma esquemática. Obsérvese que la arteria segmentaria posterior habitualmente es la primera rama de la arteria renal principal y se extiende por detrás de la pelvis renal.

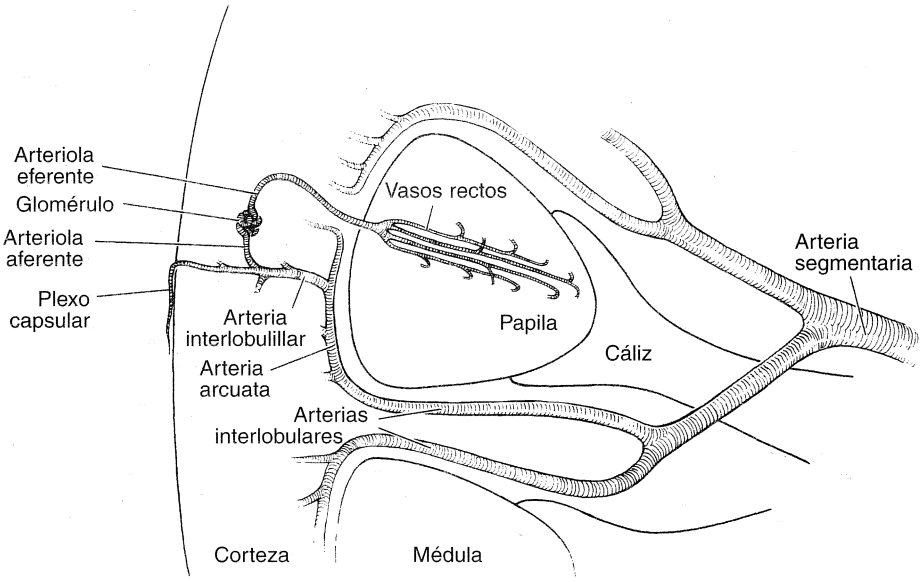


Fig. 1-32. Anatomía de las arterias intrarrenales.

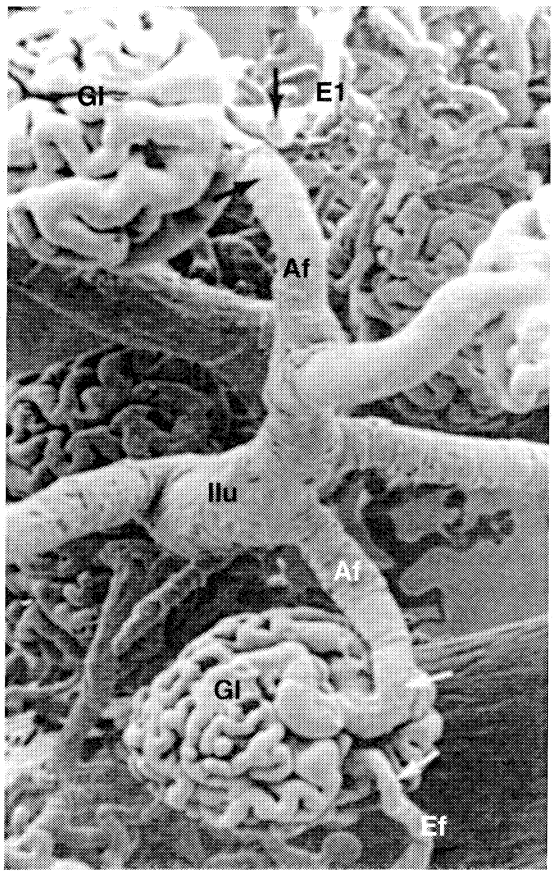


Fig. 1-33. Microfotografía electrónica que demuestra la microcirculación del riñón en el nivel del glomérulo. Obsérvese que las arteriolas aferentes y eferentes entran y salen juntas del glomérulo, lo que crea el denominado hilio glomerular (*flechas*). Af, arteriola aferente; Ef, arteriola eferente; Gl, red capilar glomerular; Ilu, arteria interlobulillar. (Tomado de Kessel RG, Kardon RH [eds]: Tissues and Organs: A Text-Atlas of Scanning Electron Microscopy. Copia registrada 1979 por WH Freeman and Co. Reimpreso con autorización.)

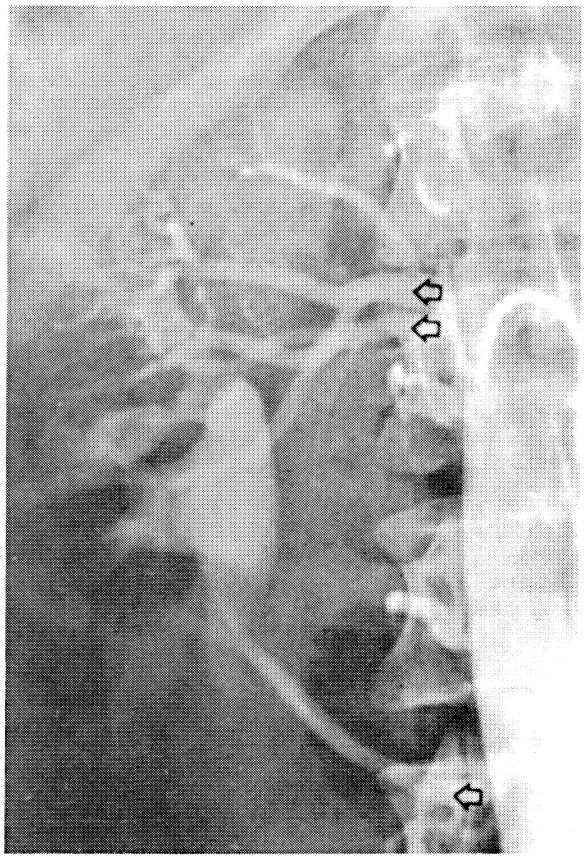


Fig. 1-34. Arterias renales múltiples (*flechas*) que nacen de la aorta, demostradas mediante angiografía.

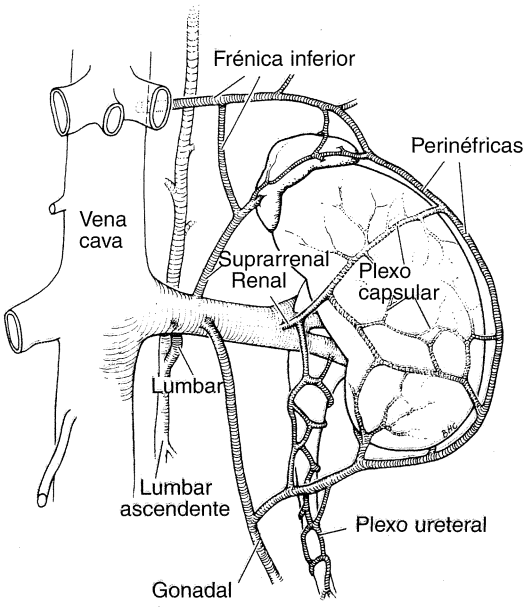


Fig. 1-35. Drenaje venoso del riñón izquierdo que muestra una circulación colateral venosa potencialmente extensa.

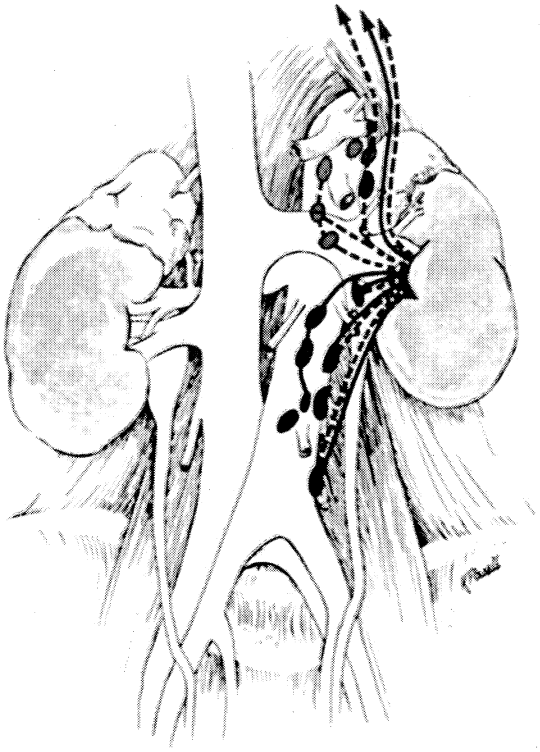


Fig. 1-36. Drenaje linfático regional del riñón izquierdo. *Ganglios oscuros,* anteriores; *ganglios claros,* posteriores. *Líneas sólidas,* canales linfáticos anteriores; *líneas entrecortadas,* canales linfáticos posteriores. Las *flechas* conducen al conducto torácico.

Vías linfáticas renales

El drenaje de las vías linfáticas renales es abundante y acompaña a los vasos sanguíneos a través de las columnas renales para abandonar el parénquima renal y formar varios troncos linfáticos grandes dentro del seno renal. Los linfáticos comunicantes de la cápsula renal y los tejidos perirrenales se unen a estos troncos cuando abandonan el hilio renal en estrecha asociación con los vasos sanguíneos renales. Además, los linfáticos de la pelvis renal y del uréter superior pueden unirse a los troncos linfáticos renales. Con frecuencia, existen dos o más ganglios linfáticos directamente en el hilio renal asociados con la vena renal y éstos, cuando se encuentran presentes forman el primer sitio de propagación metastásica desde el riñón (véase fig. 1-22C y D).

Desde el riñón izquierdo (fig. 1-36) **los troncos linfáticos drenan sobre todo en los ganglios linfáticos paraaórticos laterales izquierdos, incluidos los ganglios anteriores y posteriores a la aorta, desde un nivel por debajo de la arteria mesentérica inferior hasta el diafragma.** Algunos conductos linfáticos provenientes del riñón izquierdo pueden drenar en los ganglios retrocrurales o directamente en el conducto torácico por encima del diafragma. En general el drenaje en los ganglios intercavoaórticos no ocurre desde el riñón izquierdo salvo en estados patológicos avanzados.

Desde el riñón derecho (fig. 1-37), **los troncos linfáticos drenan principalmente en los ganglios linfáticos intercavoaórticos y paracava laterales, incluidos los ganglios anteriores y posteriores a la vena cava inferior, que se extienden desde un nivel tan inferior como los vasos ilíacos comunes a la derecha hasta el diafragma**. Nuevamente, algunos conductos linfáticos del riñón derecho pueden drenar en los ganglios retrocrurales o directamente en el conducto torácico. Además, al-

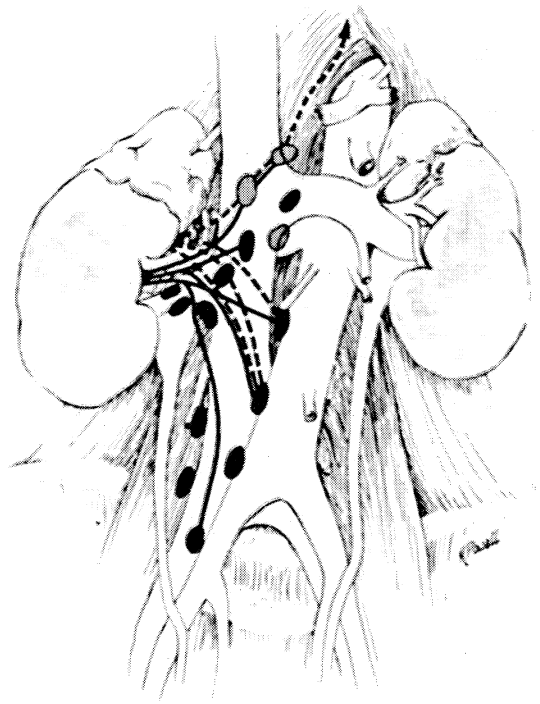


Fig. 1-37. Drenaje linfático regional del riñón derecho. *Ganglios oscuros,* anteriores; *ganglios claros,* posteriores. *Líneas sólidas,* canales linfáticos anteriores; *líneas entrecortadas,* canales linfáticos posteriores. Las *flechas* conducen al conducto torácico.

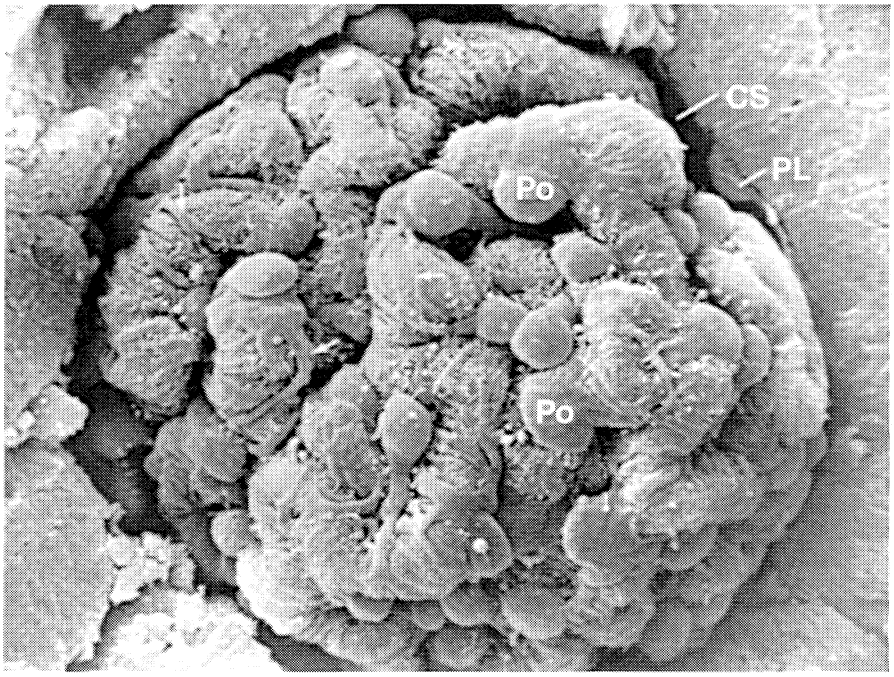


Fig. 1-38. Microfotografía electrónica del corpúsculo renal. La red capilar glomerular está envuelta por podocitos y contenida en la cápsula de Bowman. CS, espacio capsular de Bowman; PL, capa parietal de la cápsula de Bowman; Po, podocito. Las *flechas* indican extensiones citoplasmáticas desde los podocitos que envuelven los capilares glomerulares. (Tomado de Kessel RG, Kardon RH [eds]: Tissues and Organs: A Text-Atlas of Scanning Electron Microscopy. Copia registrada 1979 por WH Freeman and Co. Reimpreso con autorización.)

gunos linfáticos del riñón derecho pueden cruzar de derecha a izquierda y drenar primariamente en los ganglios linfáticos paraaórticos laterales izquierdos cerca del hilio renal izquierdo, aunque esto no es frecuente.

Sistema colector renal

Anatomía microscópica desde el glomérulo hasta los conductos colectores

Microscópicamente el sistema colector renal se origina en la corteza renal en el glomérulo, donde el primer filtrado urinario entra en la cápsula de Bowman. En conjunto la red capilar glomerular y la cápsula de Bowman forman el *corpúsculo* renal (*corpúsculo de Malpighi*) (fig. 1-38). Los capilares glomerulares están revestidos por células capilares especializadas, los *podocitos*, denominados así por sus características prolongaciones como pies que se interdigitan, que envuelven los vasos sanguíneos (fig. 1-39; véase también fig. 1-38). Con el endotelio capilar, las prolongaciones de los pies de los podocitos, denominados *pedicelos*, ayudan a formar el filtro selectivo a través del cual el primer filtrado urinario abandona la sangre. **El flujo de líquido conti-**

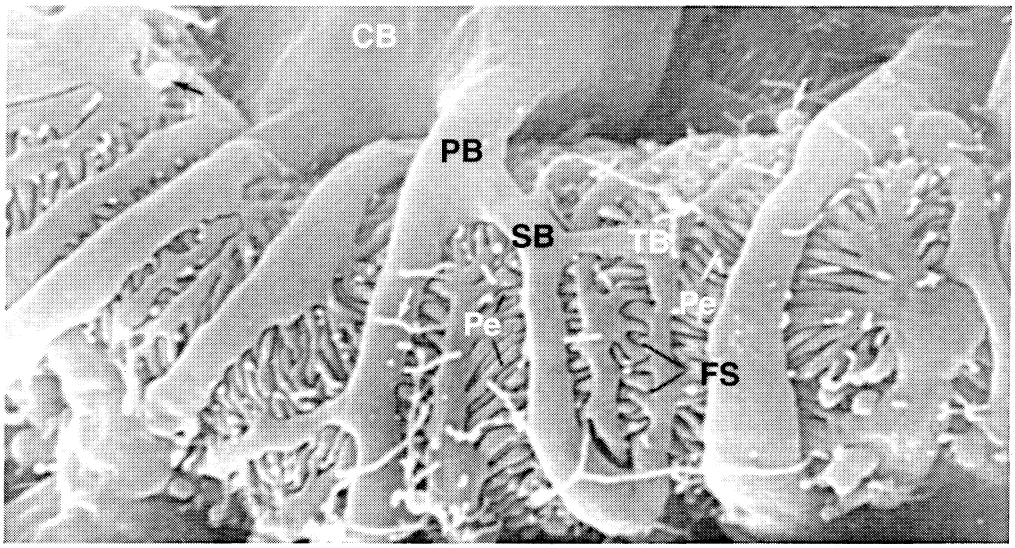


Fig. 1-39. Microfotografía electrónica que muestra una imagen muy cercana de las prolongaciones de los pies de los podocitos, o "pedicelos", que cubren un capilar glomerular. CB, cuerpo celular del podocito; FS, hendiduras de filtración entre los pedicelos; PB, rama primaria del citoplasma del podocito; SB, rama secundaria; TB, rama terciaria; Pe, los pedicelos o extensiones citoplasmáticas terminales. (Tomado de Kessel RG, Kardon RH [eds]: Tissues and Organs: A Text-Atlas of Scanning Electron Microscopy. Copia registrada 1979 por WH Freeman and Co. Reimpreso con autorización.)

núa desde la cápsula de Bowman a través del túbulo contorneado proximal, compuesto por un epitelio cuboide grueso revestido por microvellosidades densas que forman un característico "ribete en cepillo" (fig. 1-40). Este ribete en cepillo crea una vasta superficie luminal a través de la cual se reabsorbe la mayor parte del filtrado urinario del glomérulo. **El túbulo contorneado proximal envía una rama descendente gruesa y recta radialmente hacia el interior de la médula renal, que es contigua con el túbulo más delgado del asa de Henle. El asa de Henle se extiende durante una longitud variable; las asas de Henle que se originan en los glomérulos yuxtamedulares alcanzan las profundidades de la médula renal antes de formar un giro en horquilla y regresar hacia el glomérulo. En su recorrido ascendente hacia afuera el asa de Henle primero se vuelve**

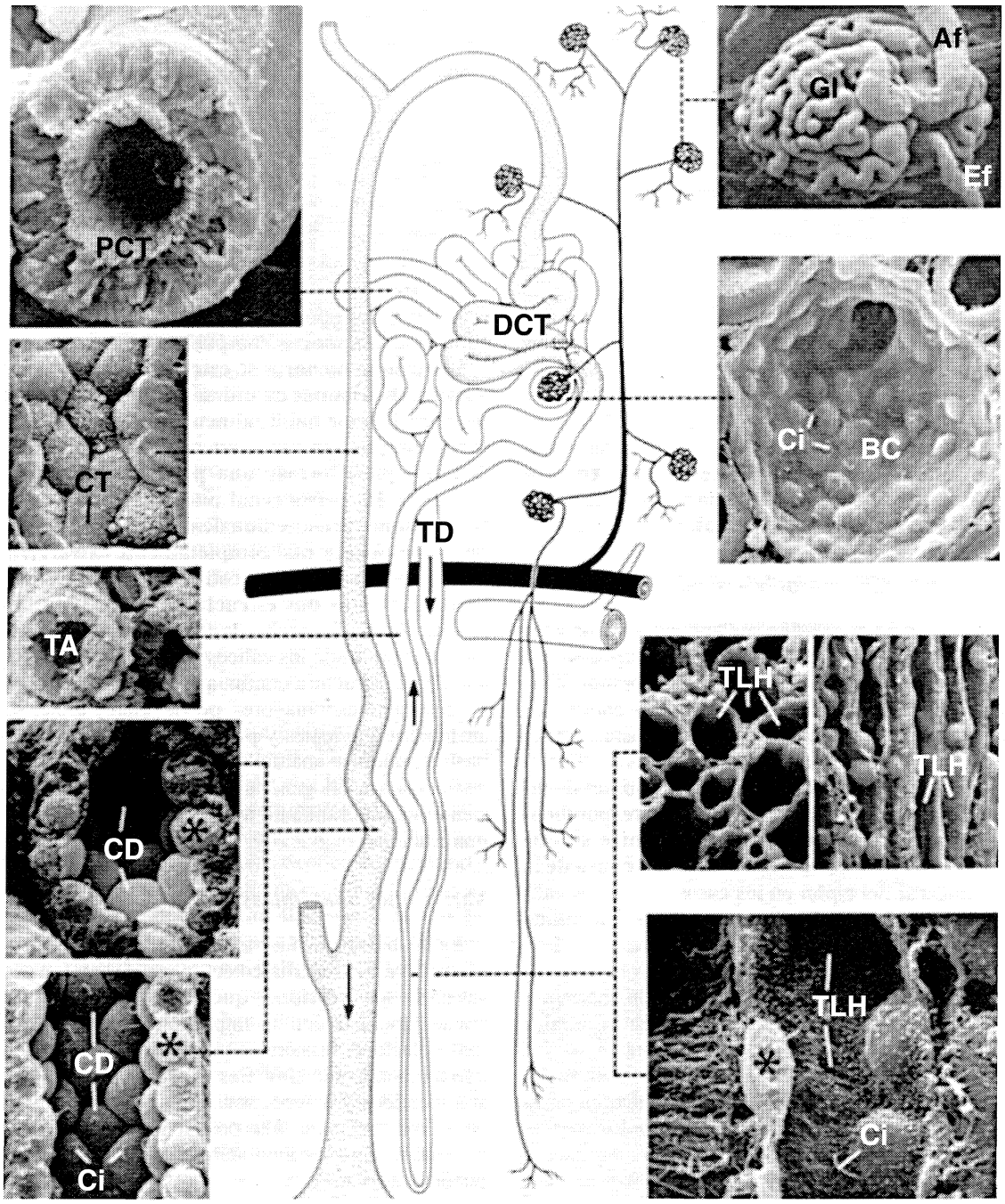


Fig. 1-40. La nefrona. Las microfotografías electrónicas seriadas siguen los túbulos uriníferos que forman la nefrona desde el glomérulo hasta el túbulo colector. Af, arteriola aferente; BC, cápsula de Bowman; CD, túbulo colector; Ci, cilios; CT, túbulo colector; DCT, túbulo contorneado distal (obsérvese la proximidad con el túbulo contorneado proximal y el hilio glomerular); Ef, arteriola eferente; Gl, glomérulo; PCT, túbulo contorneado proximal; TA, rama ascendente gruesa; TD, segmento descendente grueso; TLH, rama delgada del asa de Henle. Los *asteriscos* indican núcleos celulares. (Tomado de Kessel RG, Kardon RH [eds]: Tissues and Organs: A Text-Atlas of Scanning Electron Microscopy. Copia registrada 1979 por WH Freeman and Co. Reimpreso con autorización.)

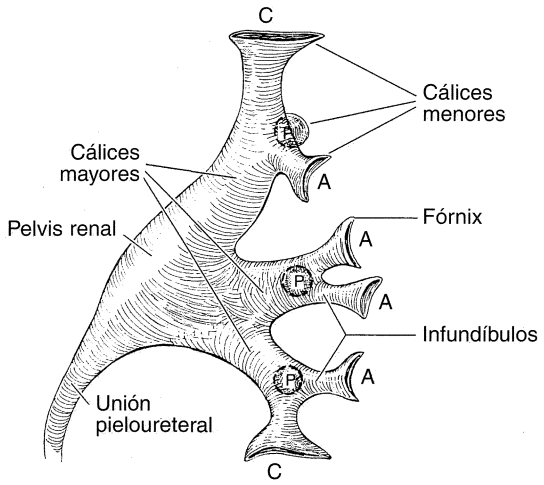


Fig. 1-41. El sistema colector renal (riñón izquierdo) que muestra las principales divisiones en cálices menores, cálices mayores y pelvis renal. A, Cálices menores anteriores; C, cálices compuestos en los polos renales; P, cálices menores posteriores.

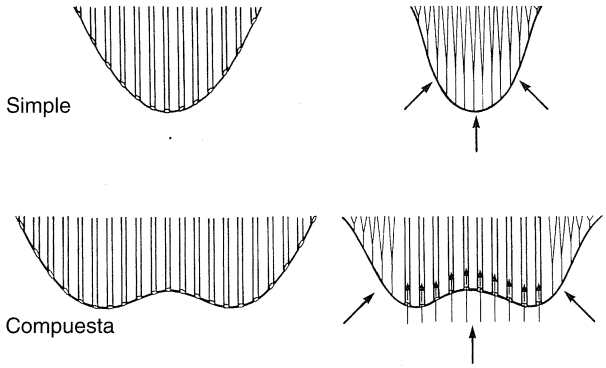


Fig. 1-42. Diagrama que muestra las distinciones estructurales y funcionales entre las papilas renales simples y compuestas. La presión retrógrada produce el cierre de los conductos colectores en una papila simple, lo que impide eficazmente el reflujo de orina en el parénquima renal. La estructura de la papila compuesta permite el reflujo intrarrenal de orina con suficiente presión retrógrada.

gruesa y luego se convierte en el túbulo contorneado distal, este último nuevamente adyacente al glomérulo de origen y al túbulo contorneado proximal. El efluente urinario finalmente ingresa en los túbulos colectores, que se unen como conductos colectores a medida que se extienden nuevamente hacia adentro a través de la médula renal para vaciarse en el ápice de la pirámide medular, la papila renal.

Papilas renales, cálices y pelvis renal

Las papilas renales pueden ser apenas 4 o hasta 18, pero en el riñón típico son de 7 a 9. Cada papila se encuentra excavada por un cáliz menor correspondiente, que recibe la excreción urinaria de los conductos colectores. Los cálices menores son las primeras estructuras macroscópicas del sistema colector renal (fig. 1-41). **Típicamente existen dos filas longitudinales de pirámides renales y sus cálices menores correspondientes, aproximadamente perpendiculares entre sí, que se extienden hacia delante y hacia atrás. A causa de la rotación natural del riñón en los casos típicos los cálices anteriores se extienden lateralmente en un plano coronal, mientras que los cálices posteriores se extienden posteriormente en un plano sagital** (véase fig. 1-27). El reconocimiento de esta configuración anatómica es importante en la interpretación radiográfica y durante el acceso percutáneo al sistema colector renal.

Es común que algunas pirámides renales se fusionen durante el desarrollo de modo que formen *papilas compuestas*. Esto suele ocurrir en los polos renales pero puede producirse en todo el riñón. Estas papilas compuestas dan como resultado cálices más grandes y compuestos (véase fig. 1-41). **Las papilas compuestas tienen importancia fisiológica porque su configuración permite el reflujo urinario en el parénquima renal con suficiente presión retrógrada, lo que también posibilita el reflujo bacteriano hacia el riñón en presencia de una orina infectada** (fig. 1-42). **La formación de cicatrices parenquimatosas renales secundarias a una infección típicamente es más grave por encima de estas papilas compuestas.**

Los cálices menores se estrechan y crean un cuello o infundíbulo antes de unirse con otros cálices menores para formar habitualmente dos a tres cálices mayores, los que a su vez se unen en la mayoría de los individuos para formar una pelvis renal única (véase fig. 1-41). **La pelvis renal puede ser pequeña y estar completamente contenida dentro del seno renal o bien ser voluminosa y casi completamente extrarrenal** (fig. 1-43). **La pelvis renal se continúa con el uréter y drena en él y estas dos estructuras se unen en la unión pieloureteral**. De hecho, la totalidad del sistema colector superior, desde los cálices menores hasta el uréter, es una única estructura continua. Todas las divisiones entre cálices menores y mayores, pelvis renal y uréter son más artificiales que reales y pueden ser más o menos aplicables a cualquier anatomía individual. No obstante, esta nomenclatura en general se acepta en clínica y sigue siendo una herramienta útil para la descripción y la comunicación.

Variaciones anatómicas

Es probable que las variaciones macroscópicas en la estructura del sistema colector renal sean tan numerosas como los individuos que existen y por lo tanto se las puede relacionar con las impresiones digitales. Los sistemas colectores bilaterales presentes en cualquier individuo a menudo son similares (fig. 1-44) pero pocas veces son idénticos y a veces son muy diferentes uno de otro. No solo los números y las posiciones de los cálices menores varían entre los individuos, sus infundíbulos también pueden variar desde ausentes hasta extremadamente alargados (fig. 1-45). Esto último también puede decirse de los cálices mayores. Es posible que la pelvis renal no sea más ancha que el uréter. Todo el sistema colector renal puede ser bífido, con dos sistemas pielocaliciales distintos que desembocan en un uréter único o el uréter también puede estar duplicado en longitudes variables que se ex-

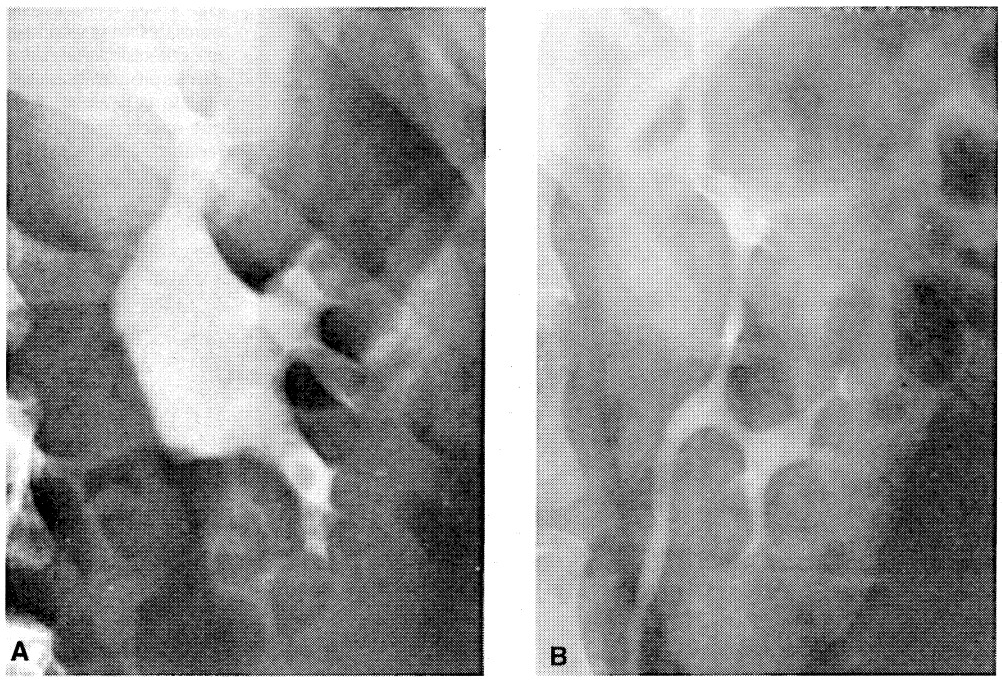


Fig. 1-43. Variación importante entre dos pelvis renales normales, demostrada por urograma excretor. **A.** Pelvis extrarrenal grande. **B.** Pelvis estrecha completamente intrarrenal, de calibre apenas más grande que el uréter.

tienden desde el riñón. A veces es difícil trazar una línea entre las variantes "normales" y las formaciones patológicas del sistema colector urinario y el criterio final debe ser la disfunción demostrada, como por ejemplo obstrucción o reflujo, resultante de la anatomía.

Los uréteres

Descripción general

Cada uréter representa la extensión tubular del sistema colector renal, que discurre hacia abajo y medialmente para conectar el riñón con la vejiga urinaria (véase fig. 1-1). En el adulto el uréter en general tiene una longitud total de 22 a 30 cm, que varía con el tamaño y el hábito corporal; como se explicó antes, su origen en la unión pieloureteral a menudo está definido vagamente en el estado normal. **Los uréteres y los sistemas colectores que se extienden hasta las papilas renales están revestidos por un epitelio de transición,** idéntico al de la vejiga y que tiene contigüidad con él. Por debajo de este epitelio se halla una capa de tejido conectivo, la lámina propia, que junto con el epitelio forma la mucosa. Cuando no está distendida por la orina, la mucosa ureteral se dispone en pliegues longitudinales. **El músculo liso cubre los cálices renales, la pelvis y los uréteres. En los uréteres habitualmente este músculo puede dividirse en una capa interna de haces musculares que discurren de manera longitudinal y una capa externa de músculo circular y oblicuo** (fig. 1-46). **En el estado normal el efluente urinario no drena pasivamente sino que es impulsado de forma activa desde la pelvis renal hacia la vejiga por la acción peristáltica del músculo ureteral. Una capa delgada de adventicia rodea externamente al uréter y contiene un plexo extenso de vasos sanguíneos y linfáticos ureterales que discurren longitudinalmente con el uréter.**

Irrigación sanguínea y drenaje linfático ureteral

El uréter recibe su irrigación sanguínea de múltiples ramas arteriales nutricias a lo largo de su recorrido (fig. 1-47). En el retroperitoneo el uréter puede recibir ramas de la arteria renal, la arteria gonadal, la aorta abdominal y la arteria ilíaca común. Después de ingresar en la pelvis pueden surgir otras ramas arteriales pequeñas para el uréter distal desde la arteria ilíaca interna o sus ra-

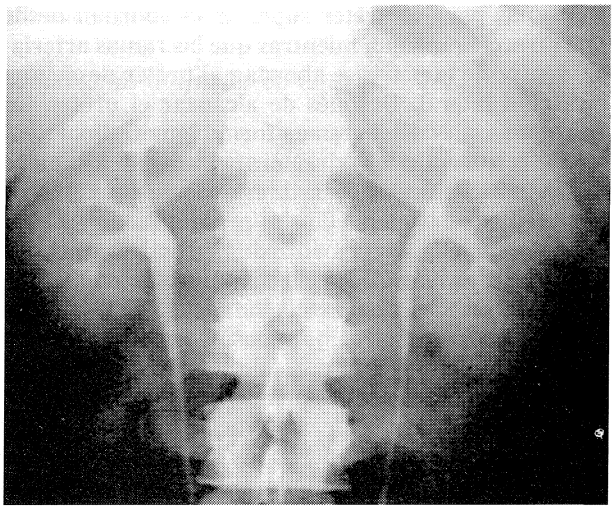


Fig. 1-44. Sistemas colectores renales bilaterales normales, demostrados mediante urograma excretor.

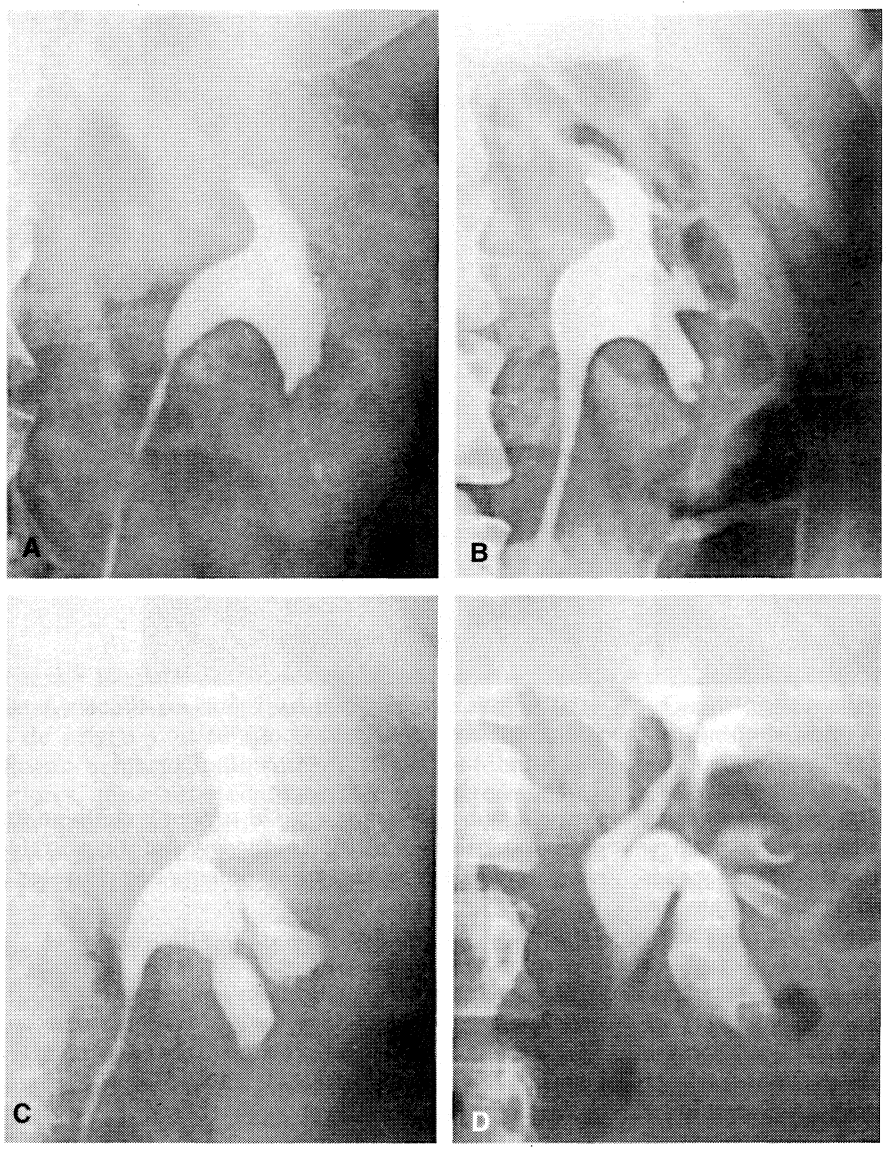


Fig. 1-45. Ejemplos de variaciones normales en la arquitectura del sistema colector renal, demostradas mediante urograma excretor. **A.** Ausencia de cálices. **B.** Cálices menores que nacen directamente de la pelvis renal. **C.** Megacálices. **D.** Cálices en "orquídea".

(Continúa)

mas, en especial las arterias vesical y uterina, pero también de las arterias rectal media y vaginal. Obsérvese que **las ramas para el uréter superior lo abordan desde una dirección medial, mientras que las ramas arteriales dentro de la pelvis se abordan al uréter desde una dirección lateral. Después de alcanzar el uréter, los vasos arteriales discurren en forma longitudinal dentro de la adventicia periureteral en un extenso plexo anastomótico.** La existencia de estas comunicaciones arteriales ureterales longitudinales permite que largos segmentos del uréter sean movilizados sin peligro desde los tejidos retroperitoneales circundantes sin comprometer la irrigación vascular siempre que no se denude la adventicia peritureteral. **El drenaje venoso y linfático del uréter generalmente corre paralelo a la irrigación arterial.** Por lo tanto, **los sitios primarios de drenaje linfático de las lesiones ureterales varían con la localización de la lesión. En la pelvis los linfáticos del uréter distal drenan hacia los ganglios ilíacos internos, externos y comunes. En el abdomen los ganglios linfáticos paraaórticos son los sitios de drenaje primario para el uréter izquierdo. La porción abdominal del uréter derecho es drenada sobre todo hacia los ganglios linfáticos paracava izquierdos e intercavoaórticos. El drenaje linfático del uréter superior y la pelvis renal tiende a unirse a los linfáticos renales y es idéntico al del riñón homolateral** (descrito previamente).

Relaciones anatómicas

El uréter se relaciona por detrás con el músculo psoas en todo su recorrido retroperitoneal y cruza los vasos ilíacos para ingresar en la pelvis aproximadamente en la bifurcación de las arterias ilíaca común en ilíacas interna y externa (véase fig. 1-1). Pocas veces el uréter derecho cruza por detrás de la vena cava inferior en su recorrido (el uréter *retrocava*), lo que puede provocar compresión ureteral y obstrucción. Las lesiones ocupantes retroperitoneales de la línea media, entre ellas las linfadenopatías masivas o el aneurisma de la aorta abdominal, mpujan el uréter lateralmente. Los vasos gonadales son más o menos paralelos al uréter en gran parte

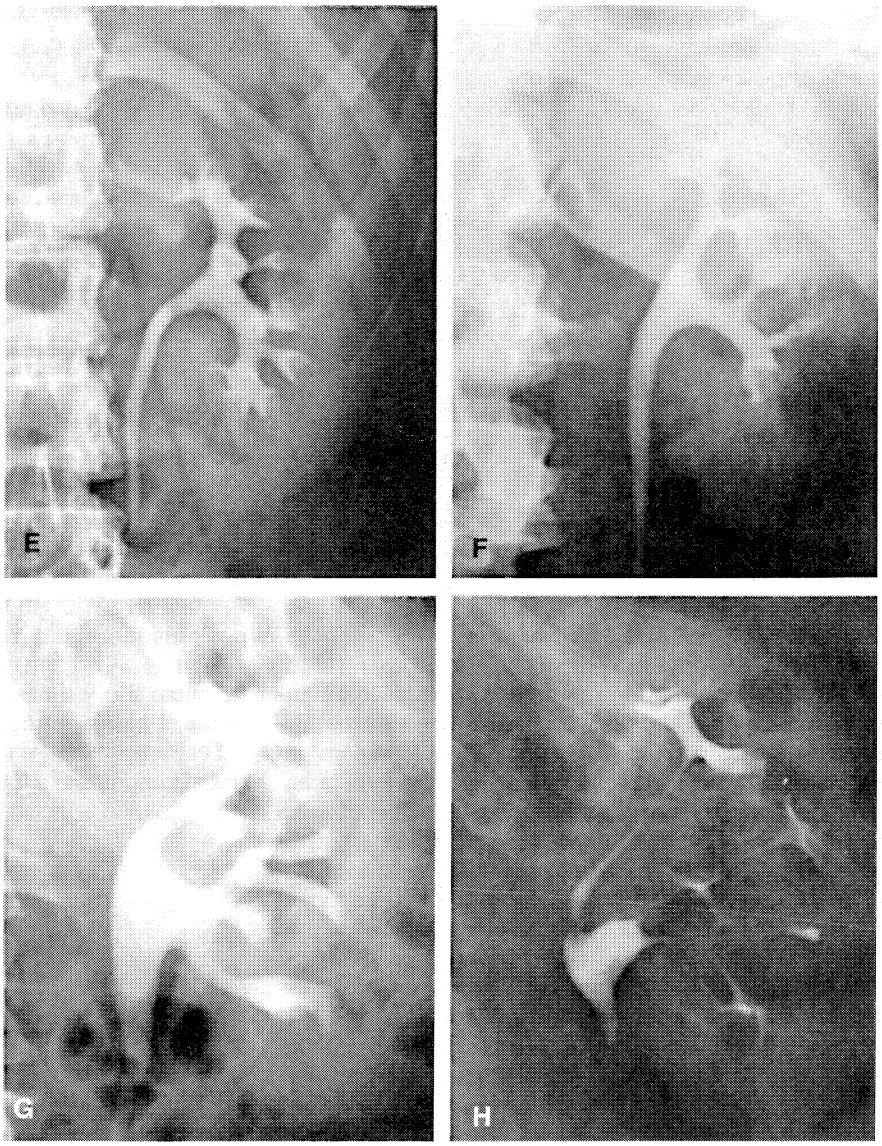


Fig. 1-45. *(Cont.).* **E.** Múltiples cálices menores y pelvis renal casi ausente. **F.** Pielograma "clásico". **G.** Extensión extrarrenal de los infundíbulos. **H.** Cálices mayores e infundíbulos alargados.

de su recorrido retroperitoneal y lo cruzan oblicuamente desde adentro hacia fuera antes de ingresar en la pelvis. **Por adelante el uréter derecho se relaciona con el íleon terminal, el ciego, el apéndice y el colon ascendente y sus mesos; el uréter izquierdo se relaciona con el colon descendente y el sigmoides y sus mesos.** Cualquiera de los uréteres puede correr peligro durante las intervenciones quirúrgicas sobre estas estructuras. El uréter tiende a permanecer de preferencia adherido y a ser replegado con el peritoneo que lo reviste anteriormente en lugar de permanecer con la pared abdominal muscular posterior, lo que aumenta así la probabilidad de que sea movilizado de forma inadvertida con el colon. Los procesos malignos e inflamatorios del íleon terminal, el colon derecho o izquierdo y el colon sigmoides también pueden afectar directamente el uréter homolateral, con efectos que varían desde una microhematuria hasta una fístula o la obstrucción total. En la pelvis femenina los uréteres se encuentran estrechamente relacionados con el cuello uterino y son cruzados por delante por las arterias uterinas, razón por la cual corren riesgo durante una histerectomía. Los procesos patológicos de la trompa de Falopio y del ovario también pueden invadir el uréter en el reborde pelviano.

Variaciones normales en el calibre del uréter

El uréter normal no tiene un calibre uniforme y se describen clásicamente tres estrechamientos distintos a lo largo de su recorrido (fig. 1-48). **El primero de ellos es la unión pieloureteral**, en donde la pelvis renal se aguza en el uréter proximal. En muchos casos, este estrechamiento percibido en la unión pieloureteral puede ser más aparente que real debido a la discrepancia de tamaño entre la pelvis renal y el uréter proximal. Cuando está presente, cualquier constricción en este sitio es muy probable que se deba a un tono muscular ureteral aumentado localmente; por lo tanto, en el uréter normal es un estrechamiento fisiológico o funcional en lugar de un estrechamiento fijo. En el uréter normal no se observa que la unión pieloureteral restrinja el pasaje retrógrado o anterógrado de los catéteres o endoscopios de tamaño apro-

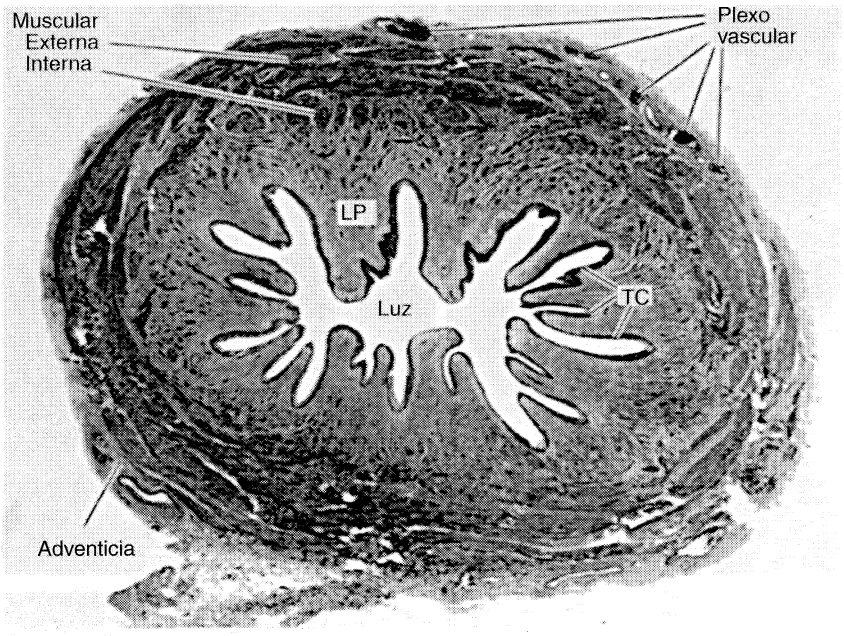


Fig. 1-46. Corte microscópico transverso a través del uréter. Se distingue la capa muscular longitudinal interna de las fibras musculares circulares y oblicuas externas. También se demuestra la adventicia periureteral con su rico plexo vascular. LP, lámina propia; TC, epitelio de células transicionales.

piado. **La segunda región percibida de estrechamiento ocurre cuando el uréter cruza los vasos ilíacos**. Este estrechamiento se debe a la combinación de compresión extrínseca del uréter por los vasos ilíacos y a la angulación anterior requerida del uréter cuando cruza los vasos ilíacos para entrar en la pelvis. No existe ningún cambio intrínseco del calibre ureteral en esta localización. **El tercer sitio de estrechamiento observado en el uréter normal es en la unión ureterovesical.** En este punto existe una verdadera restricción física de la luz ureteral. El uréter es anatómicamente más estrecho en este punto fijo y típicamente requiere dilatación para permitir el pasaje retrógrado de endoscopios más grandes. El calibre ureteral se mantiene estrechado a lo largo de su pasaje intramural a través de la pared vesical hasta el orificio ureteral e incluso en él.

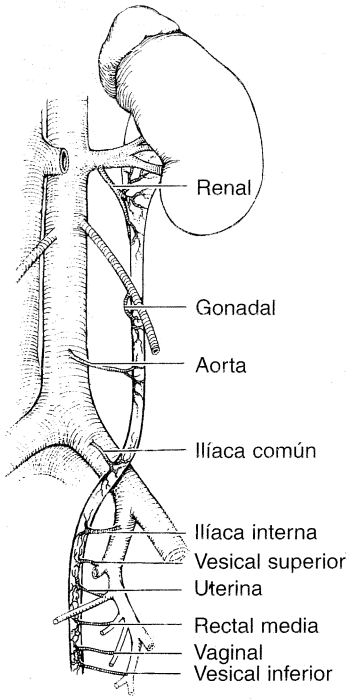


Fig. 1-47. Fuentes de la irrigación sanguínea arterial del uréter.

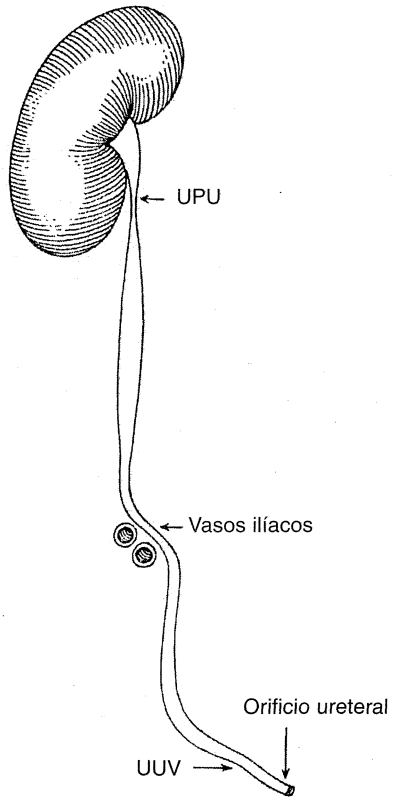


Fig. 1-48. Uréter que muestra los sitios de estrechamiento funcional o anatómico normal en la unión pieloureteral (UPU), los vasos ilíacos y la unión ureterovesical (UUV). Obsérvese también el desplazamiento anterior y la angulación del uréter, que ocurre sobre los vasos ilíacos, como se muestra aquí esquemáticamente.

Estos tres sitios de estrechamiento ureteral real o funcional tienen importancia clínica como localizaciones frecuentes para el impacto de los cálculos urinarios durante el pasaje, lo que obstruye potencialmente el flujo de orina. Además, la angulación del uréter primero hacia adelante cuando pasa sobre los vasos ilíacos, luego posteromedialmente otra vez cuando ingresa en la pelvis y discurre por detrás de la vejiga, puede restringir el pasaje intraluminal exitoso de instrumentos rígidos, cualquiera sea el tamaño. La apreciación de esta angulación normal y el recorrido tridimensional del uréter es fundamental para las manipulaciones quirúrgicas seguras y exitosas.

Segmentación y nomenclatura ureterales

Con el fin de facilitar la descripción quirúrgica o radiológica el uréter a menudo se divide de modo arbitrario en segmentos. El uréter *abdominal* se extiende desde la pelvis renal hasta los vasos ilíacos y el uréter *pelviano* se extiende desde los vasos ilíacos hasta la vejiga. El uréter también puede dividirse en los segmentos superior, medio e inferior, habitualmente con fines de descripción radiológica (fig. 1-49). **El uréter *superior* se extiende desde la pelvis renal hasta el borde superior del sacro; el uréter *medio* se extiende luego hasta el borde inferior del sacro, que se corresponde más o menos con los vasos ilíacos y el uréter *inferior* (o *distal* o *pelviano*) se extiende desde el sacro hasta la vejiga.**

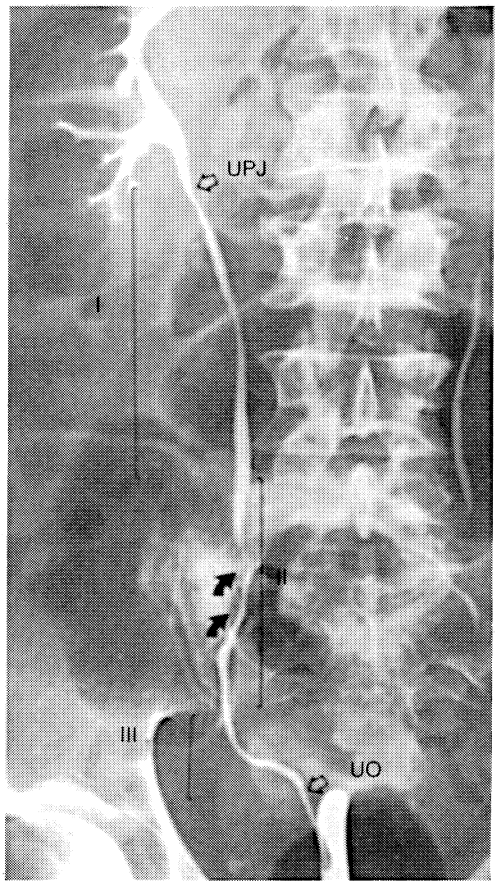


Fig. 1-49. Uréter derecho, ilustrado mediante la inyección retrógrada de material de contraste. UO, orificio ureteral en la vejiga; UPJ, unión pieloureteral, I, uréter superior, que se extiende hasta el borde superior del sacro; II, uréter medio, que se extiende hasta el borde inferior del sacro; III, uréter distal o inferior, que atraviesa la pelvis para terminar en la vejiga. Las *flechas* indican el recorrido de la arteria y la vena ilíaca común.

Inervación de los riñones y los uréteres

Inervación renal

Los riñones reciben aferencias simpáticas preganglionares de los segmentos espinales octavo torácico a primero lumbar. Las fibras posganglionares nacen principalmente de los ganglios celíaco y aorticorrenales, pero también pueden alcanzar el riñón a través de los nervios esplácnicos menor e inferior desde el tórax. Estas fibras, junto con las aferencias parasimpáticas de los nervios vagos, forman el plexo autonómico renal que rodea a la arteria renal principal y sus ramas, que siguen hacia la sustancia del riñón. En algunos individuos se presentan pequeños ganglios renales dentro del plexo renal a lo largo de la arteria renal principal. En el interior del riñón las terminaciones nerviosas eferentes son fundamentalmente vasomotoras y terminan en la proximidad de los vasos renales, los glomérulos y los túbulos. Las fibras simpáticas brindan actividad vasoconstrictora, mientras que las fibras parasimpáticas producen vasodilatación. Sin embargo, **la función renal después de la desnervación completa, como se observa luego de procedimientos de trasplante, en apariencia resulta muy poco afectada.**

Inervación ureteral

Los uréteres reciben aferencias simpáticas preganglionares de los segmentos espinales décimo torácico a segundo lumbar. Las fibras posganglionares nacen de varios ganglios en los plexos autonómicos aorticorrenal e hipogástricos superior e inferior. Las aferencias parasimpáticas son recibidas de los segmentos espinales sacros segundo a cuarto. Sin embargo, el papel exacto de las aferencias autonómicas ureterales no está claro. **El peris-**

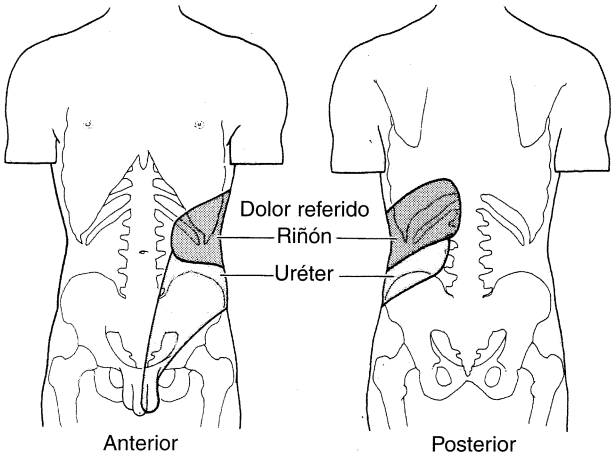


Fig. 1-50. Patrones de dolor somático referido desde el tracto urinario superior.

taltismo ureteral normal no requiere de aferencias autonómicas externas sino que más bien se origina y se propaga a través de un marcapasos intrínseco del músculo liso localizado en los cálices menores del sistema colector renal. El sistema nervioso autónomo puede ejercer cierto efecto modulador sobre este proceso.

Percepción del dolor y referencia somática

Las fibras para el dolor abandonan el riñón, la pelvis renal y el uréter y viajan con los nervios parasimpáticos. Estas fibras son estimuladas sobre todo por nociceptores sensibles al aumento de tensión (distensión) en la cápsula renal, el sistema colector renal o el uréter. La irritación mucosa directa en el tracto urinario superior también puede estimular algunos nociceptores. **El dolor visceral resultante se percibe directamente y es referido a las distribuciones somáticas que corresponden a los segmentos espinales que proveen la distribución simpática al riñón y el uréter (décimo torácico a segundo lumbar). El dolor y el espasmo muscular reflejo son producidos en forma típica sobre las distribuciones de los nervios subcostal, iliohipogástrico, ilioinguinal y genitofemoral, juntos o por separado, que producen dolor en el flanco, la ingle o el escroto (o los labios) e hiperalgesia, según la localización del estímulo visceral nocivo** (fig. 1-50).

BIBLIOGRAFÍA

Anson BJ, Daseler EH: Common variations in renal anatomy, affecting blood supply, from, and topography. Surg Gynecol Obstet 1961:112: 439-449.

Graves FT: The anatomy of the intrarenal arteries and its application to segmental resection of the kidney. Br J Surg 1954:42:132-139.

Kaye KW, Reinke DB: Detailed caliceal anatomy for endourology. J Urol 1984:132:1085-1088.

McVay CB: Anson & McVay Surgical Anatomy, 6th ed. Philadelphia. WB Saunders, 1984.

Purker AE: Studies on the main posterior lymph channels of the abdomen and their connetions with the lymphatics of the genitourinary system. Am J Anat 1935;56:409-443.

Pick JW, Anon BJ: The renal vascular pedicle: An anatomical study of 430 body-halves. J lJrol 1940:44:411-449.

Resnick MI, Parker MD: Surgical Anatomy of the Kidney. Mount Kisco, NY, Futura, 1982.

Sumpaio FJB, Aragão AHM: Anatomical relationship between the intrarenal arteries and the kidney collecting system. J Urol 1990:143:679-681.

Sumpaio FJB, Aragão AHM: Anatomical relationship between the renal venous arrangement and the kidney collecting system. J Urol 1990:144:1089-1093.

Sampaio FJB, Passos MARF: Renal arteries: Anatomic study for surgical and radiological practice. Surg Radiol Anat 1992;14:113-117.

Skandalakis JE, Gray SW: Embryology for Surgeons, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994.

Tobin CE: The renal fascia and its relation to the transversalis fascia. Anat Rec. 1944:89:295-311.

Williams PL, Bannister LH, Berry MM, et al: Gray´s Anatomy, 38th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995.

2
ANATOMÍA DEL TRACTO URINARIO INFERIOR Y LOS GENITALES MASCULINOS

James D. Brooks

Pelvis ósea

Pared abdominal anterior
Piel y fascias subcutáneas
Musculatura abdominal
Conducto inguinal
Superficie interna de la pared abdominal anterior

Partes blandas de la pelvis
Musculatura pelviana
Fascias pelvianas
Fascias del periné y el cuerpo perineal

Circulación pelviana
Irrigación arterial
Drenaje venoso
Linfáticos pelvianos

Inervación pelviana
Plexo lumbosacro
Plexo autonómico pelviano

Vísceras pelvianas
Recto
Uréter pelviano
Vejiga
Próstata
Uretra membranosa
Conducto deferente y vesícula seminal
Vísceras pelvianas femeninas
Uretra femenina
Soporte pelviano femenino

Periné
Triángulo anal
Triángulo urogenital masculino
Pene
Escroto
Linfáticos perineales
Testículos
Triángulo urogenital femenino

Este capítulo provee un marco de trabajo anatómico general para comprender las enfermedades de la pelvis. Se presenta primero el marco de trabajo óseo, ligamentoso y muscular de la pelvis. Luego se analizan los vasos y los nervios pelvianos y las vísceras genitales, urinarias y gastrointestinales. Por último, se revisan el periné y los genitales externos.

PELVIS ÓSEA

Los huesos pelvianos son el sacro (la terminación del esqueleto axial) y los dos huesos ilíacos. Los últimos están formados por la fusión de los centros de osificación ilíaco, isquiático y púbico a nivel del acetábulo (fig. 2-1). El isquion y el pubis también se unen por debajo, en el centro de la rama inferior, para formar el foramen obturador. El peso de la parte superior del cuerpo es transmitido desde el esqueleto axial a los huesos innominados y las extremidades inferiores a través de las fuertes articulaciones sacroilíacas. Como un todo, la pelvis se divide en una pelvis mayor con forma de tazón, formada por las fosas ilíacas y en gran parte en contacto con el contenido intraperitoneal, y la pelvis menor circular en donde se ubican los órganos urogenitales. **En el estrecho superior las pelvis menor y mayor están separadas por la línea arcuata**, que se extiende desde el promontorio sacro hasta la línea pectínea del pubis. La lordosis lumbar que acompaña a la postura erecta inclina el eje del estrecho superior de modo que se dispone paralelo al suelo; el estrecho superior se enfrenta hacia delante y las ramas isquiopúbicas inferiores se ubican horizontales (fig. 2-2). Cuando aborda la pelvis mediante una incisión baja en la línea media, el cirujano observa directamente la pelvis menor.

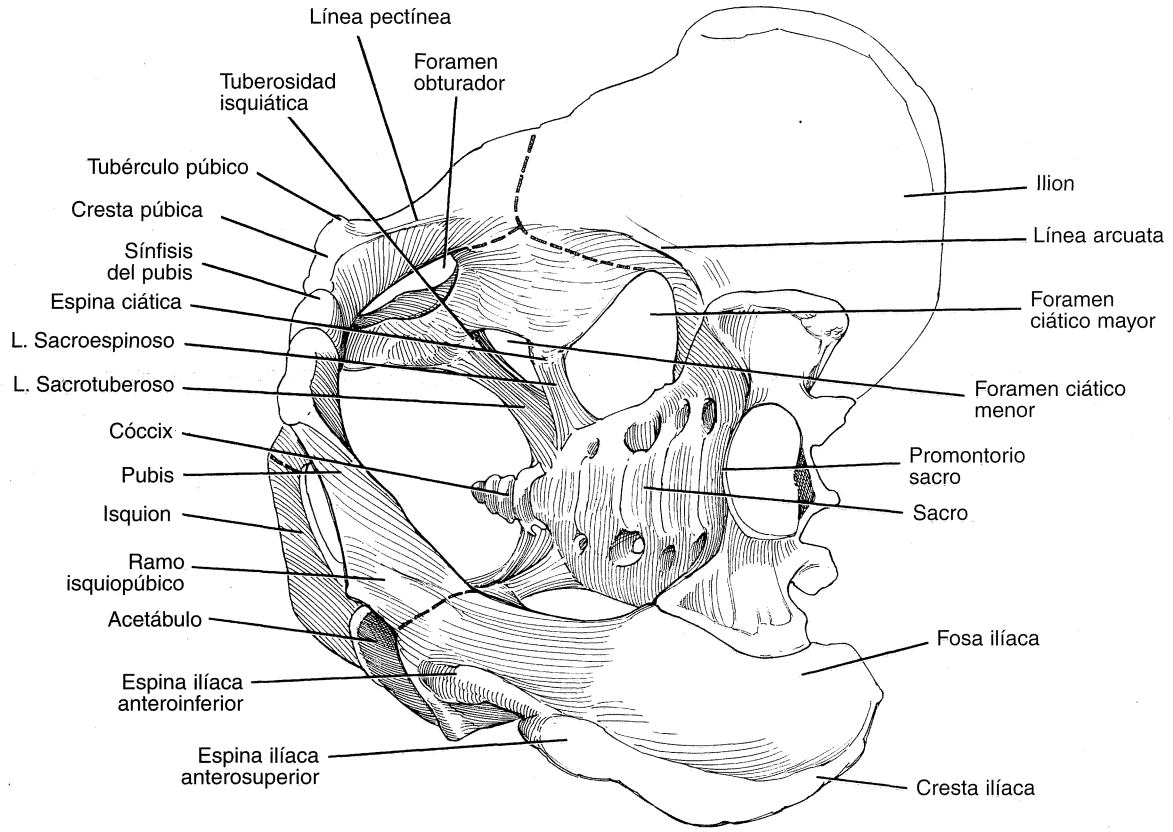


Fig. 2-1. Los huesos y los ligamentos de la pelvis. (Tomado de Hinman F Jr: Atlas of Urosurgical Anatomy. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 196.)

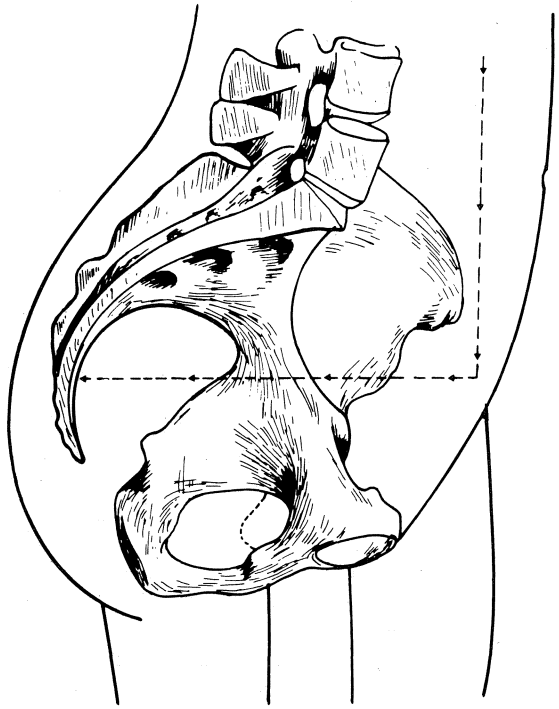


Fig. 2-2. Pelvis en la posición de pie. El eje de la cavidad pelviana es horizontal debido a la lordosis lumbar. (Tomado de Zacharin RF: Pelvic Floor Anatomy and the Surgery of Pulsion Enterocele. New York, Springer-Verlag, 1985, p. 15.)

Las espinas ilíacas anterior y posterior, las crestas ilíacas, las espinas púbicas y las tuberosidades isquiáticas son reparos anatómicos palpables que orientan al cirujano pelviano (véase fig. 2-1). **El ligamento de Cooper (pectíneo) cubre la línea pectínea y ofrece un sostén seguro para las suturas en las reparaciones de hernias y los procedimientos de suspensión uretral** (véase fig. 2-7). La espina isquiática es palpable por vía transvaginal y se fija al diafragma pelviano y al ligamento sacroespinoso. **El ligamento sacroespinoso separa los forámenes ciáticos mayor y menor**; junto con el ligamento sacrovertebral, estabiliza la articulación sacroilíaca al impedir la rotación hacia abajo del promontorio sacro. La articulación sacroilíaca de tipo sinovial gana fuerza adicional de los ligamentos anterior y posterior. En el traumatismo pelviano las fracturas casi nunca afectan esta articulación, sino que ocurren adyacentes a ella. El pubis, el más delgado de los huesos pelvianos, casi siempre se fractura y sus fragmentos pueden lesionar la vejiga, la uretra y la vagina adyacentes. La resección o la falta de unión congénita de pubis (p. ej., extrofia vesical) no afecta la deambulación debido a la fuerza de la articulación sacroilíaca (Waterhouse y col., 1973; Golimbu y col., 1990).

PARED ABDOMINAL ANTERIOR

Piel y fascias subcutáneas

Para minimizar la formación de cicatrices, las incisiones de la pared abdominal anterior y el flanco de-

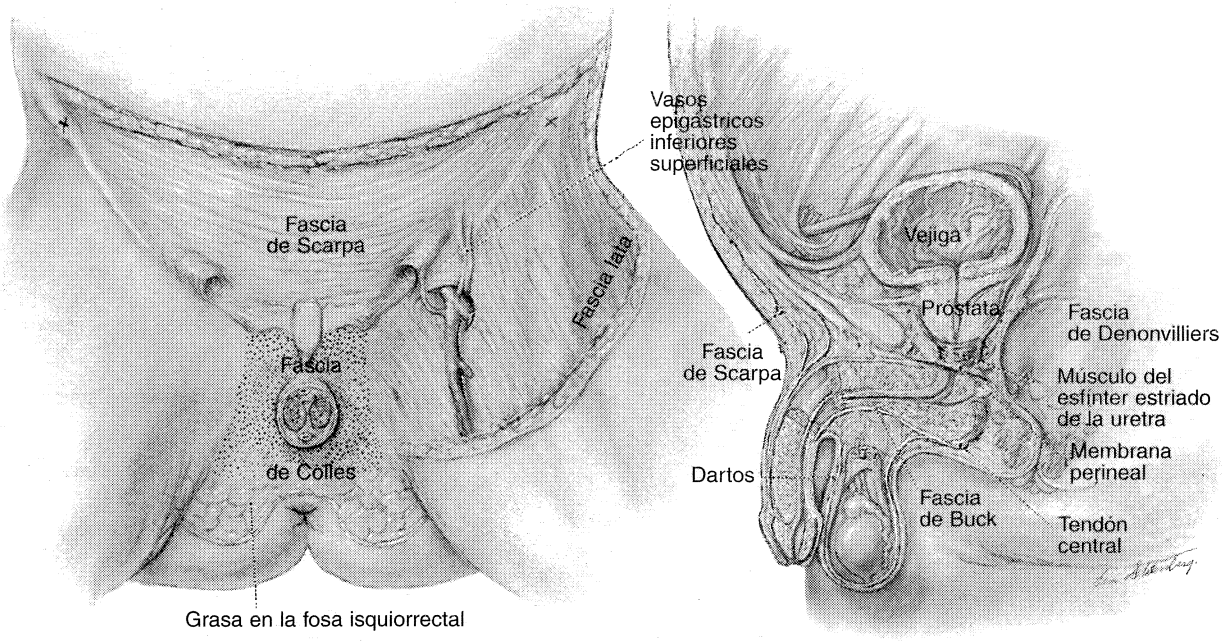


Fig. 2-3. Izquierda. Vista anterior de las fascias profundas del abdomen, el periné y el muslo. Obsérvese la arteria epigástrica inferior que pasa por encima de la fascia de Camper. **Derecha.** Vista sagital de la línea media de las fascias pelvianas y sus inserciones.

ben seguir las líneas de clivaje de Langer. Estas líneas son paralelas a las fibras de colágeno dérmicas y se orientan a lo largo de las líneas de tensión; se corresponden con los nervios torácicos y lumbares segmentarios. **Por debajo de la piel se encuentra la fascia de Camper, una capa laxa de tejido adiposo cuyo espesor varía con el estado nutricional del paciente. Los vasos ilíacos externos superficiales, pudendos externos y epigástricos inferiores superficiales se ramifican desde los vasos femorales para discurrir por esta capa** (figs. 2-3 y 2-4). Los vasos epigástricos inferiores superficiales se encuentran durante las incisiones inguinales y pueden producir un sangrado problemático durante la colocación de los trocares laparoscópicos pelvianos.

La fascia de Scarpa forma un plano distinto en la profundidad de esta fascia de Camper, aunque puede ser difícil distinguirla en los pacientes de edad avanzada; por arriba y por afuera, se fusiona con la fascia de Camper; por debajo se fusiona con la fascia profunda del muslo 1 cm por debajo del ligamento inguinal a lo largo de una línea que va desde la espina ilíaca anterosuperior hasta la espina púbica; **medialmente se continúa con la fascia de Colles del periné** (véase fig. 2-3). La fascia de Colles se fija al borde posterior del diafragma urogenital y a la rama isquiopubiana inferior; se continúa con la fascia del dartos del pene y el escroto. **Estas fascias pueden limitar la propagación de la infección en la fascitis necrosante del escroto (gangrena de Fournier) y la extensión de la extravasación urinaria en una lesión uretral anterior.** Por ejemplo, puede acumularse sangre y orina en el escroto y el pene en la profundidad de la fascia del dartos después de una lesión uretral anterior. En el periné, la propagación se ve limitada por las fusiones de la fascia de Colles a las ramas isquiopúbicas lateralmente y al borde posterior de la membrana perineal; por lo tanto, el hematoma resultante tiene forma de mariposa. Estos hematomas no se extienden hacia abajo en la pierna o en la nalga, pero pueden viajar libremente hacia arriba por la pared abdominal anterior en la profundidad de la fascia de Scarpa hasta las clavículas y alrededor del flanco hasta el dorso.

Musculatura abdominal

La musculatura abdominal se ubica inmediatamente por debajo de la fascia de Scarpa. Los orígenes de los músculos oblicuo externo (mayor), oblicuo interno (menor) y transverso del abdomen y la orientación de sus fibras se presentan en el capítulo 1, Anatomía quirúrgica del retroperitoneo, los riñones y los uréteres. **Estos músculos terminan en la pared abdominal anterior como láminas aponeuróticas anchas y resistentes que se fusionan en la línea media (línea alba) y forman la vaina del recto** (véase fig. 2-4). La línea alba es avascular y es un punto conveniente de acceso a las cavidades peritoneal y pelviana. En su porción superior la vaina anterior del recto está formada por la aponeurosis del músculo oblicuo externo y una porción del músculo oblicuo interno (fig. 2-5). La vaina posterior deriva de la aponeurosis del oblicuo interno remanente y de la aponeurosis del transverso del abdomen. A dos tercios de la distancia entre el pubis y el ombligo se forma la línea arcuata, cuando todas las capas aponeuróticas pasan bruscamente por delante del recto del abomen y dejan a este músculo revestido solo por la fascia transversalis y el peritoneo por detrás.

El recto del abdomen se origina en el pubis por dentro de la espina púbica y se inserta sobre el apófisis xifoides y los cartílagos costales adyacentes. El músculo es cruzado por tres o cuatro inserciones tendinosas que están firmemente fijadas a la vaina del recto an-

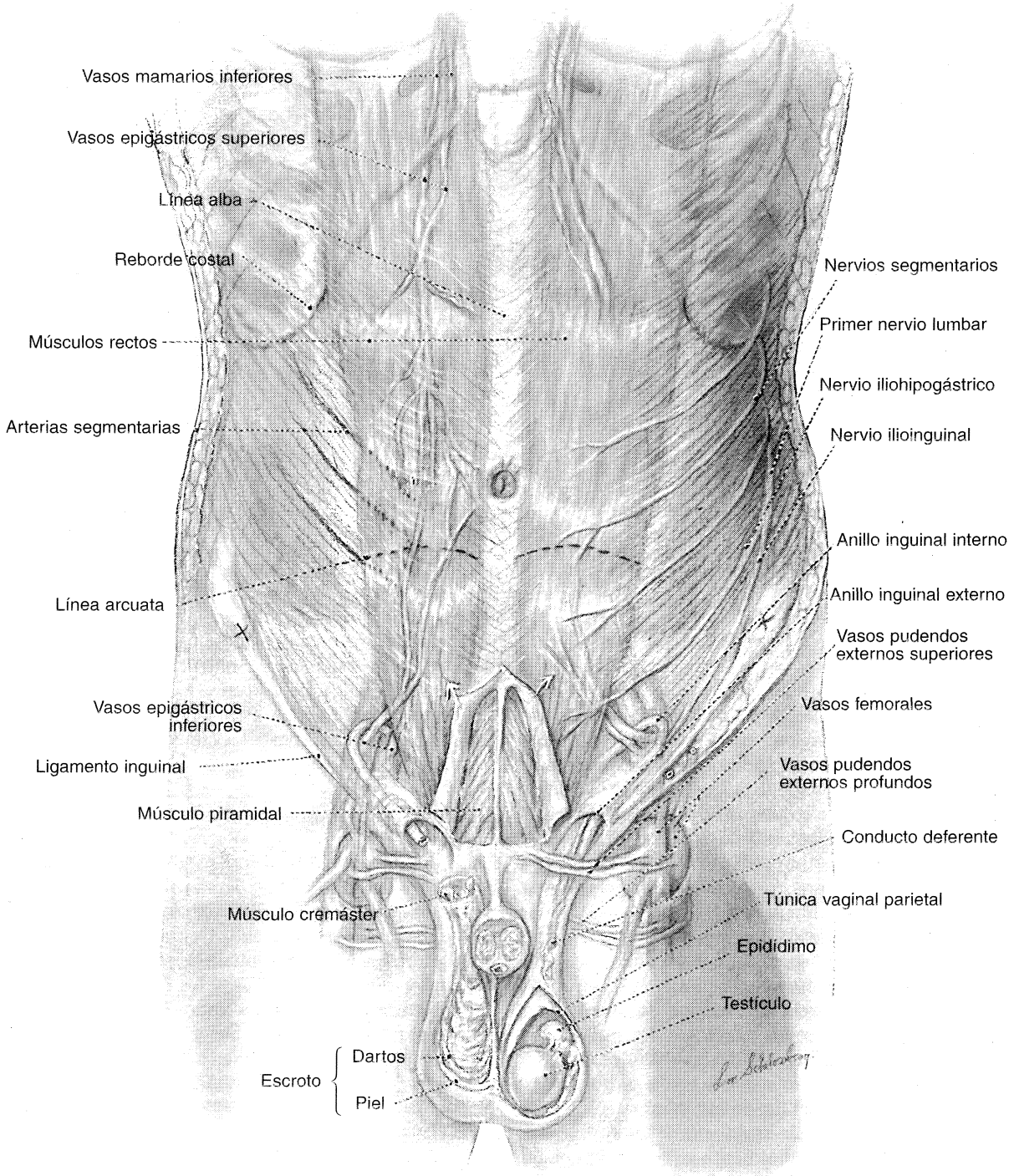


Fig. 2-4. Músculos, vasos y nervios de la pared abdominal anterior.

terior; por lo tanto, el músculo puede dividirse transversalmente sin una separación importante; es inervado por los seis últimos nervios segmentarios torácicos que ingresan a él por fuera. Las incisiones paramedianas por fuera del recto cortan a estos nervios, producen atrofia del recto y predisponen a la hernia ventral. Por delante del recto y dentro de su vaina el músculo piramidal con forma de triángulo nace en la cresta púbica y se inserta en la línea alba (véase fig. 2-4); es inervado por el nervio subcostal (T12).

Conducto inguinal

El conducto inguinal aloja al cordón espermático en el hombre, al ligamento redondo en la mujer y al nervio ilioinguinal en ambos casos (fig. 2-6; véase también fig. 2-4); **su pared anterior y su piso están formados por el músculo oblicuo externo (mayor), que se pliega sobre sí mismo en su borde inferior como el ligamento inguinal.** Por encima de la espina púbica las fibras de la aponeurosis del oblicuo externo se dividen pa-

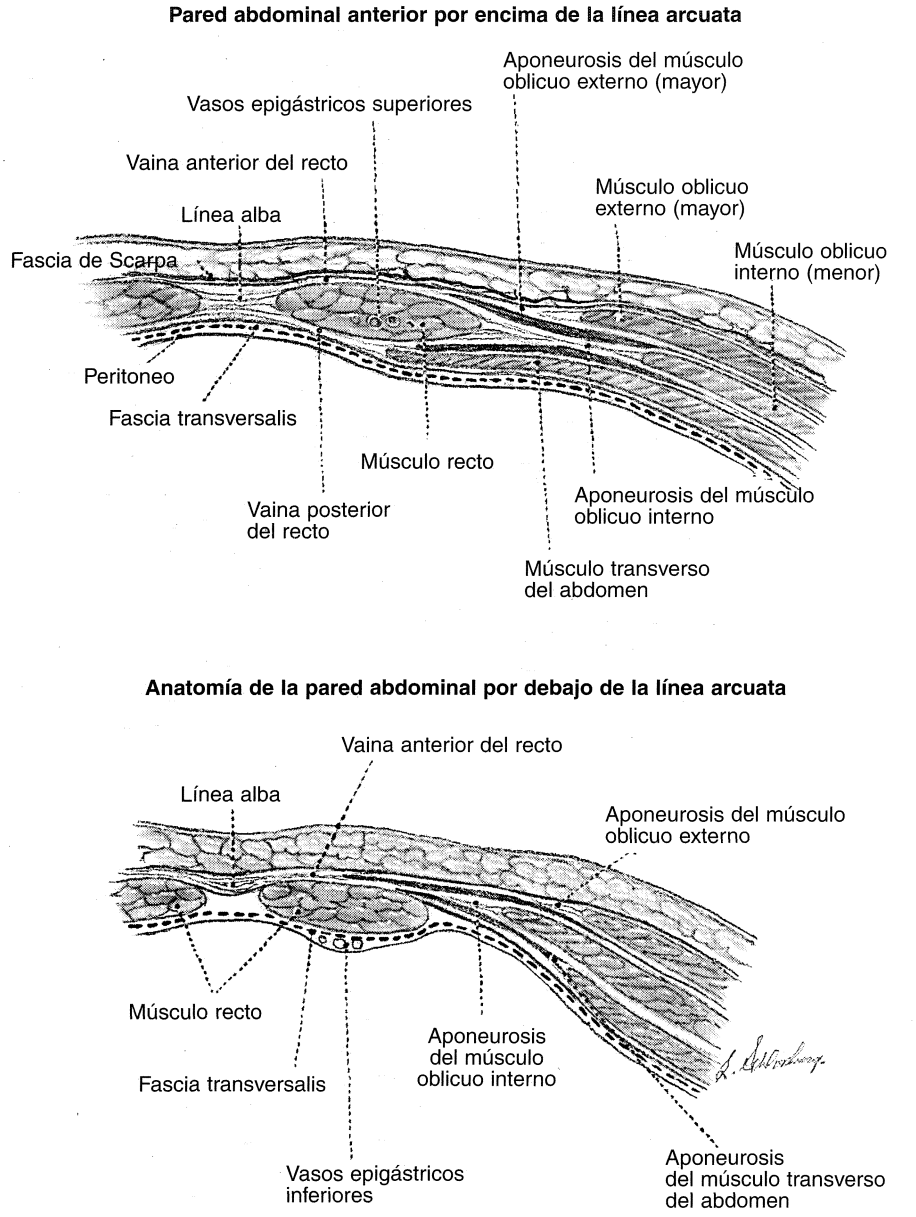


Fig. 2-5. Corte transversal de la vaina del recto. **Arriba.** Por encima de la línea arcuata la aponeurosis del músculo oblicuo externo (mayor) forma la vaina anterior y la aponeurosis del músculo transverso forma la vaina posterior. El músculo oblicuo interno (menor) se divide para contribuir a las vainas anterior y posterior. **Abajo.** Por debajo de la línea arcuata todas las aponeurosis pasan por delante del recto.

ra formar los bordes laterales (pilares) del anillo inguinal externo. **Las fibras transversas (intercrurales) unen los pilares para formar el borde superior del anillo externo.** Al dividir las fibras intercrurales el oblicuo externo puede separarse a lo largo de sus fibras para ganar acceso al cordón. **La pared posterior del conducto está formada por la fascia transversalis, que reviste la superficie interna de la pared abdominal. Las estructuras del cordón perforan esta fascia por fuera de los vasos epigástricos inferiores en el anillo inguinal interno** (fig. 2-7). El anillo inguinal interno se ubica a mitad de camino entre la espina ilíaca anterosuperior y la espina púbica, por encima del ligamento inguinal y 4 cm por fuera del anillo externo. **Las fibras del músculo oblicuo interno y del transverso nacen de la fascia del iliopsoas y del ligamento inguinal por fuera del anillo interno y se arquean sobre el conducto para formar su techo.** Luego se fusionan formando el tendón conjunto, pasan por detrás del cordón y se insertan en la vaina del recto y en el pubis. **El tendón conjunto refuerza la pared posterior del conducto inguinal a nivel del anillo interno.** Con la contracción de los músculos oblicuo interno y transverso el techo del conducto se cierra contra el piso. Las hernias en el conducto pueden aparecer por dentro (directas) o por fuera (indirectas) de los vasos epigástricos inferiores (véanse figs. 2-6 y 2-7).

Superficie interna de la pared abdominal anterior

La superficie peritoneal de la pared abdominal se investiga con mayor frecuencia desde el advenimiento de la cirugía laparoscópica. **Se observan tres elevaciones del peritoneo, denominadas pliegues umbilicales mediano, medio y lateral sobre la pared abdominal anterior por debajo del ombligo** (fig. 2-8). El pliegue mediano cubre el ligamento umbilical mediano (uraco), remanente fibroso de la cloaca que fija la vejiga a la pared abdominal anterior. La arteria umbilical obliterada en el

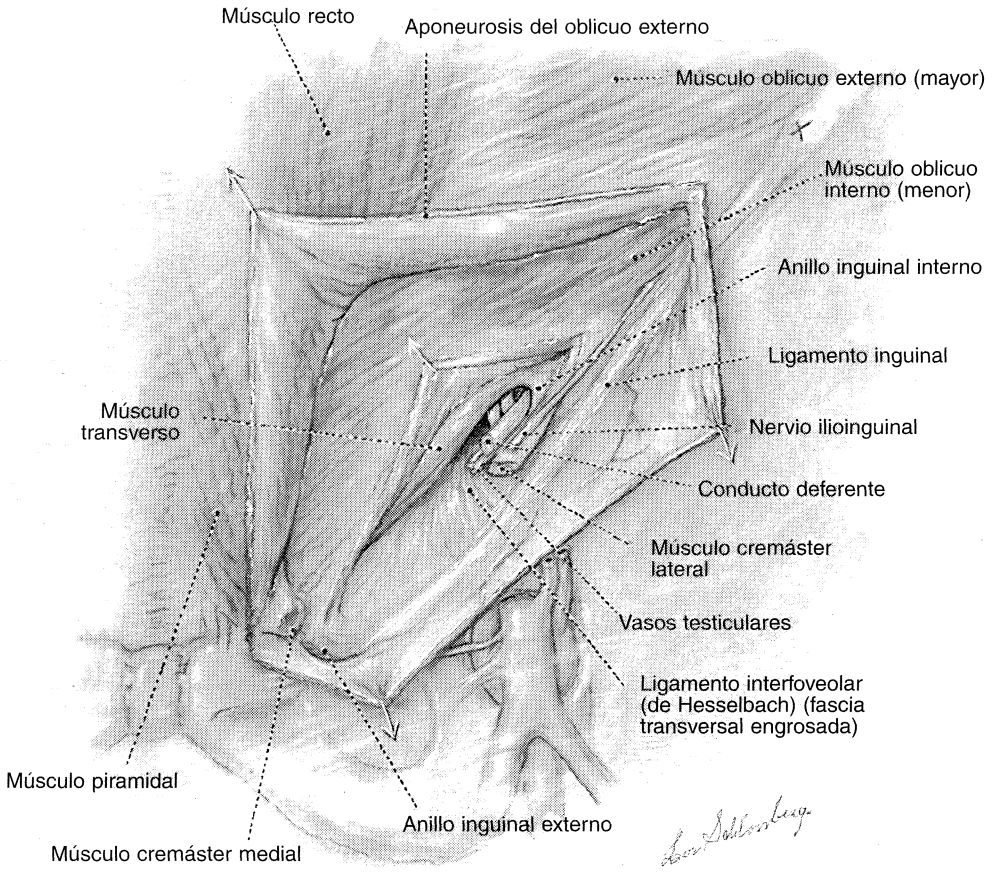


Fig. 2-6. Estructuras profundas del conducto inguinal izquierdo vistas desde el frente.

pliegue umbilical medio sirve como un reparo anatómico importante para el cirujano y puede ser explorada hasta su origen en la arteria ilíaca interna para localizar el uréter, que se ubica sobre su cara medial. Durante la disección laparoscópica transperitoneal de los ganglios linfáticos pelvianos se accede al paquete obturador mediante una incisión en el peritoneo por fuera de la arteria umbilical obliterada. El pliegue umbilical lateral contiene los vasos epigástricos inferiores mientras ascienden para irrigar el recto del abdomen.

PARTES BLANDAS DE LA PELVIS

Musculatura pelviana

Los músculos y la aponeurosis revisten la pelvis verdadera y forman su piso. **El obturador interno nace en la superficie interna del foramen obturador y la membrana obturatriz y atraviesa el foramen ciático menor para insertarse en el fémur** (véase fig. 2-8). La fascia sobre la superficie pelviana de este músculo está engrosada en una línea resistente que se extiende desde la mitad inferior del pubis hasta la espina ciática. **Este arco tendinoso del elevador del ano sirve como origen de los músculos del diafragma pelviano: el pubococcígeo y el iliococcígeo** (fig. 2-9). Estos músculos no son verdaderamente separables y forman un diafragma que cierra el estrecho inferior. Por delante, queda formado un hiato estrecho con forma de U a través del cual salen la uretra y el recto en el hombre y salen la uretra, la vagina y el recto en la mujer (fig. 2-10). El músculo que bordea este hiato se ha denominado *pubovisceral* porque provee un cabestrillo que se inserta directamente en las vísceras pelvianas (pubouretral, puborrectal) o se inserta en una estructura íntimamente asociada con ellas (pubovaginal, puboanal, elevador de la próstata) (Lawson, 1974). El grupo pubovisceral proporciona una fuerte fijación y soporte a las vísceras pelvianas. **El músculo coccígeo se extiende desde el ligamento sacroespinoso hasta el borde lateral del sacro y el cóccix para completar el diafragma pelviano.** Los músculos del diafragma pelviano contienen fibras de tipo I (de contracción lenta), que proporcionan un soporte tónico a las estructuras pelvianas, y fibras de tipo II (de contracción rápida) para los aumentos súbitos de la presión intraabdominal (Gosling y col., 1981). El **músculo piriforme** nace en la cara lateral del sacro y atraviesa y llena el foramen ciático mayor para formar la pared posterolateral de la pelvis.

Es importante reconocer que el diafragma pelviano no tiene una forma plana o de tazón, como se lo ilustra a menudo. A nivel del hiato urogenital y anal los músculos se ubican en una configuración casi vertical y se encuentran engrosados por debajo (véase fig. 2-10) (Brooks y col., 1988; Myers y col., 1998); por detrás del ano se aplanan para formar un diafragma casi horizontal denominado *lámina elevadora*. En la mujer la lámina elevadora proporciona un soporte crítico a las vísceras pelvianas, como se analiza más adelante.

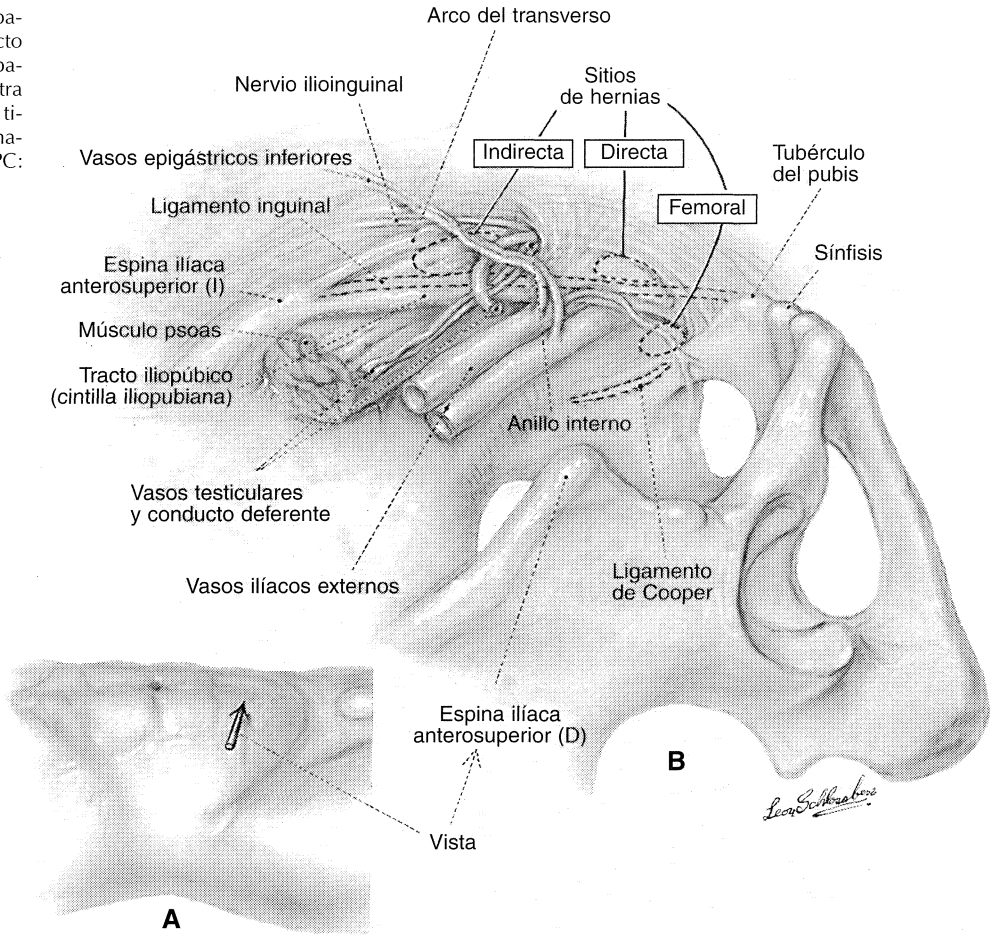


Fig. 2-7. Topografía **(A)** y pared posterior **(B)** del conducto inguinal visto desde el espacio preperitoneal. Se muestra la localización de los tres tipos de hernia inguinal. (Tomado de Schlegel PN, Walsh PC: J Urol 1987;137:1181.)

Fascias pelvianas

Las fascias pelvianas no son simplemente ricas en colágeno; también son ricas en tejido elástico y músculo liso. Esto sugiere que ellas son activas en el soporte, y posiblemente en la función, de las vísceras pelvianas. **Las fascias pelvianas se continúan con las fascias retroperitoneales** y han sido clasificadas de forma algo arbitraria en estratos externo, intermedio e interno. **El estrato externo o fascia endopelviana, reviste la superficie interna de los músculos pelvianos** y se continúa con el plano transverso del abdomen. Este estrato está fijo a la línea arcuata de la pelvis, el ligamento de Cooper, el ligamento sacroespinoso, la espina ciática y el arco tendinoso del elevador del ano. **El estrato intermedio encierra las vísceras pelvianas en una capa adiposa compresible que se adapta a su llenado y evacuación**; sus tejidos pueden ser fácilmente rebatidos hacia un costado para poner en evidencia los espacios potenciales retropúbico, paravesical, rectogenital y rectorrectal. **Todos los vasos pelvianos y algunos nervios pelvianos discurren en este estrato y corren riesgo de ser lesionados cuando estos espacios potenciales son desplegados durante una cirugía.** El estrato intermedio coalesce alrededor de los vasos y los nervios que abastecen a los órganos pelvianos para formar los ligamentos (cardinal, uterosacro, vesical lateral y posterior) que suspenden y fijan los órganos a la pelvis. Esta fascia también se hace más gruesa alrededor de los órganos urogenitales pelvianos para formar su fascia visceral. Éstos no son verdaderos ligamentos sino que constituyen una malla de tejido conectivo y músculo liso que revisten a los pedículos neurovasculares viscerales (DeCaro y col., 1998). **El estrato interno se ubica subyacente al peritoneo y se asocia con la totalidad del tracto gastrointestinal; en la pelvis cubre al recto y la cúpula de la vejiga y forma el tabique rectogenital (fascia de Denonvilliers).** Éste es el remanente evolutivo del fondo de saco rectogenital del peritoneo que se extendió entre el recto y los genitales internos hasta el piso pelviano.

Las fascias pelvianas han recibido un conjunto confuso de denominaciones por parte de anatomistas y cirujanos interesados en el prolapso de los órganos pelvianos femeninos. Para aumentar la confusión, la fuerza de las fascias pelvianas puede diferir significativamente entre los individuos y las razas y estas diferencias predisponen a algunos individuos al prolapso pelviano (Zacharin, 1985). **Existen tres componentes importantes de las fascias pelvianas: 1) Por delante los ligamentos puboprostáticos** se fijan a la parte inferior del pubis, por fuera de la sínfisis y a la unión de la próstata con el esfínter externo (véase fig. 2-40). Se denominan **ligamentos pubouretrales en la mujer** y se insertan en el tercio proximal de la uretra (fig. 2-11). **2) Por fuera el arco tendinoso de la fascia de la pelvis se extiende desde el ligamento puboprostático (pubouretral) hasta la espina**

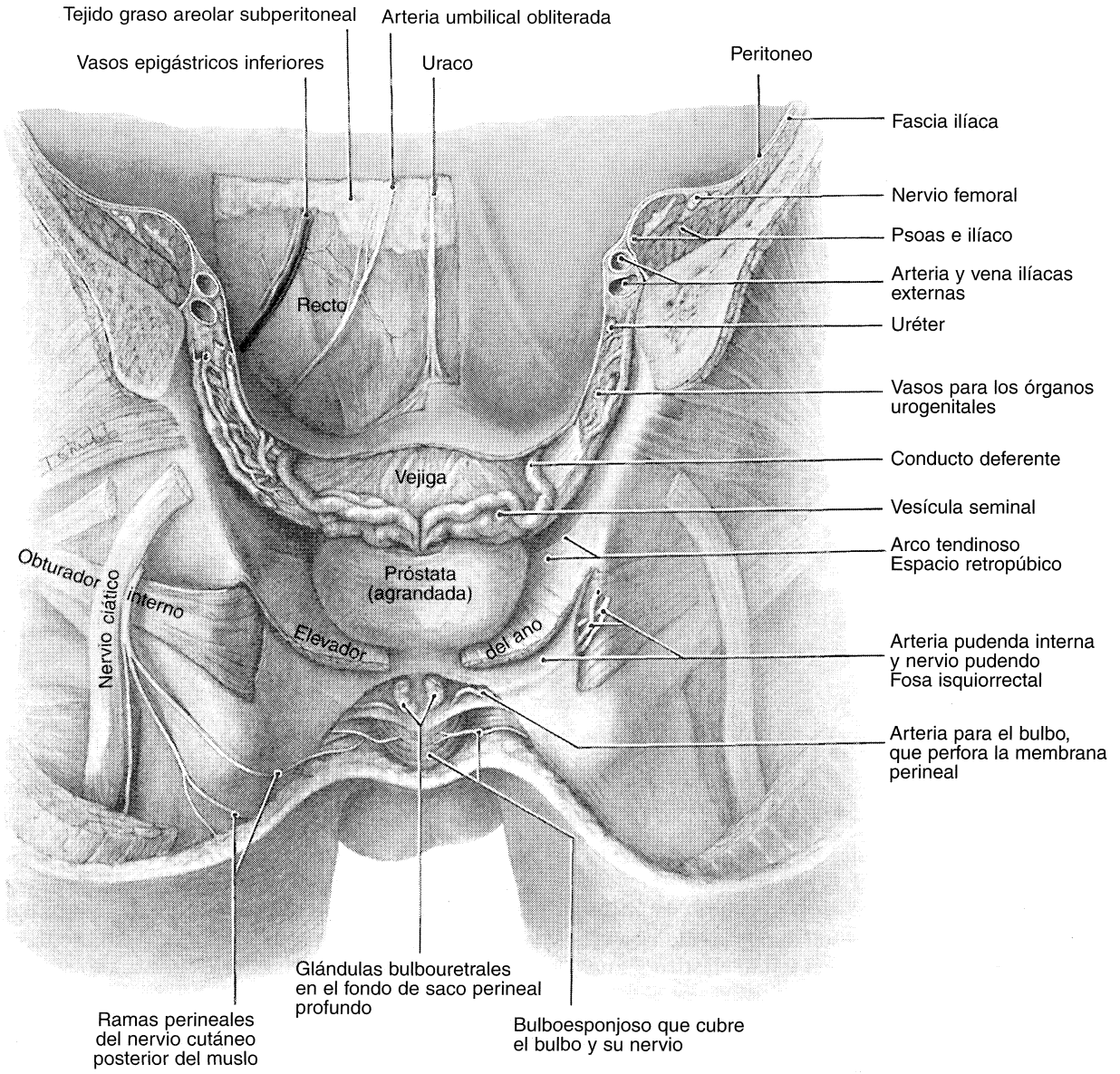


Fig. 2-8. Pelvis y pared abdominal anterior masculinas vistas desde atrás. Se ha extraído el sacro y el ilion. (Tomado de Anderson JE: Grant's Atlas of Anatomy, 7ª edición. Baltimore, Williams & Wilkins, 1978, fig. 3-41).

ciática (véase fig. 2-11). Esta fascia se forma en la unión de las fascias endopelviana y visceral. No debe confundirse con el arco tendinoso del elevador del ano, que se ubica por encima de su porción anterior (fig. 2-12). En el hombre el arco tendinoso de la fascia de la pelvis se encuentra en la base de un surco entre la pared lateral pelviana y la próstata y la vejiga; en la mujer corresponde a la inserción lateral de la pared vesical anterior con la pared lateral de la pelvis. Los procedimientos de suspensión paravaginales para incontinencia urinaria de esfuerzo implican la reaproximación lateral de la pared vaginal a este arco tendinoso (Richardson y col., 1981). **Las ramas laterales del complejo venoso dorsal se encuentran directamente por debajo del arco tendinoso de la fascia pelviana; por lo tanto, la fascia endopelviana debe abrirse por fuera de este reparo anatómico.** En la mujer la fascia que se extiende medialmente desde este arco tiene distintos nombres (ligamento pubovesical, periuretral, uretropelviano) y provee un soporte importante a la uretra y a la pared vaginal anterior. El daño a esta fascia y a sus inserciones puede conducir a uretrocele, cistocele o incontinencia urinaria de esfuerzo. **3) Por detrás de la espina ciática la fascia se despliega en abanico a ambos lados del recto y se inserta en la pared lateral pelviana como los ligamentos vesicales lateral y posterior. En la mujer, éstos son los potentes ligamentos cardinal y uterosacro.** Éstos no son verdaderos ligamentos; más bien, son condensaciones del estrato intermedio alrededor de los pedículos neurovasculares viscerales. El peritoneo sobre estos ligamentos forma discretos pliegues (rectovesical en el hombre y rectouterino en la mujer) que pueden apreciarse en la cistectomía

(fig. 2-13). Tomadas como un todo las fascias pelvianas constituyen un andamiaje con forma de Y para las vísceras pelvianas (véase fig. 2-12).

Fascias del periné y el cuerpo perineal

El diafragma urogenital, una estructura singular de los seres humanos, forma un puente sobre el punto más débil en el piso pelviano, el hiato urogenital (véase fig. 2-10). **La membrana perineal fibrosa se ubica en el centro del diafragma urogenital y lo define** (véanse figs. 2-3, 2-10 y 2-30). El diafragma es triangular y se extiende en las ramas isquiopúbicas inferiores desde el pubis hasta las tuberosidades isquiáticas. Por detrás termina bruscamente; los músculos perineales transversos superficial y profundo discurren a lo largo de su borde libre (fig. 2-14). Los genitales externos se fijan en su superficie inferior; por arriba, sostiene el esfínter uretral (analizado más adelante). El cuerpo perineal (centro del periné) representa el punto de fusión entre el borde posterior libre del diafragma urogenital y el vértice posterior del hiato urogenital. Esta estructura con forma de pirámide se ubica en centro del soporte pelviano. **Casi todos los músculos pelvianos (perineales transversos superficial y profundo, bulbocavernoso, elevador del ano, rectouretral, esfínter anal externo, esfínter uretral estriado) y cada fascia (membrana perineal, de Denonvilliers, de Colles y endopelviana) se insertan en el cuerpo perineal**; en su centro hay abundante elastina y músculo liso ricamente inervado, lo que sugiere que puede desempeñar un papel dinámico en el soporte. El daño del cuerpo perineal durante la prostatectomía perineal implica el riesgo de incontinencia urinaria posoperatoria.

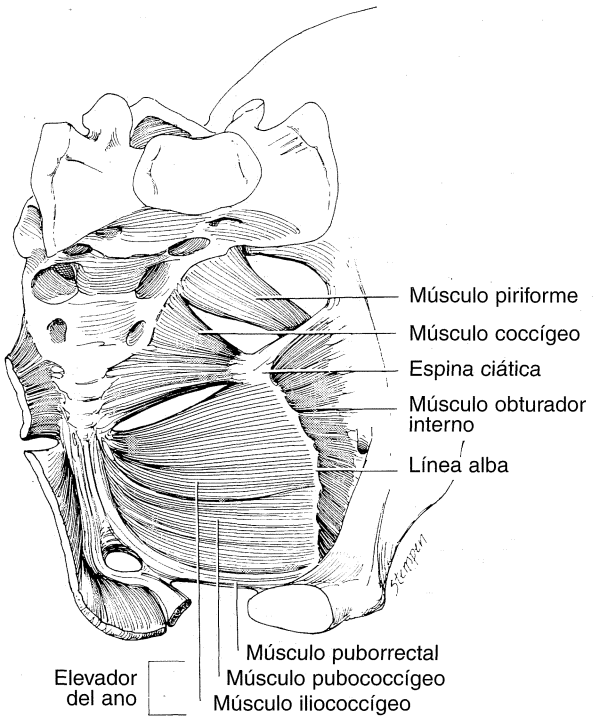


Fig. 2-9. Músculos de la pelvis menor (vista de tres cuartos).

CIRCULACIÓN PELVIANA

Irrigación arterial

A nivel de la bifurcación de la aorta la **arteria sacra media** nace en la cara posterior y discurre sobre la superficie pelviana del sacro para proveer ramas para los forámenes sacros y el recto. **Las arterias ilíacas comunes nacen en el nivel de la cuarta vértebra lumbar, discurren por delante y por fuera de sus venas acompañantes y se bifurcan en las arterias ilíacas externa e interna en la articulación sacroilíaca** (fig. 2-15). La arteria ilíaca externa sigue el borde medial del músculo iliopsoas a lo largo de la línea arcuata y abandona la pelvis por debajo del ligamento inguinal como arteria femoral (fig. 2-16); su arteria epigástrica inferior sale cerca del ligamento inguinal y asciende por dentro del anillo inguinal interno para irrigar el músculo recto y la piel suprayacente. Dado que el músculo recto recibe muchas colaterales desde arriba y lateralmente las arterias epigástricas inferiores pueden ligarse a discreción. Se ha utilizado un colgajo miocutáneo del recto basado en esta arteria para corregir los defectos importantes de los tejidos pelvianos y perineales. Cerca de su origen, **la arteria epigástrica inferior envía una rama ilíaca circunfleja profunda lateralmente y una rama pubiana medialmente**. Ambos vasos discurren sobre el tracto iliopúbico y pueden lesionarse durante la reparación de las hernias inguinales; **su rama cremastérica se une al cordón espermático en el anillo inguinal interno y forma una anastomosis distal con la arteria testicular** (véase fig. 2-44). En el 25% de las personas nace una **arteria obturatriz accesoria** de la arteria epigástrica inferior y discurre por dentro de la vena femoral para alcanzar el canal obturador. Este vaso debe evitarse durante la disección de los ganglios linfáticos obturadores.

La arteria ilíaca interna (hipogástrica) desciende por delante de la articulación sacroilíaca y se divide en un tronco anterior y uno posterior (véase fig. 2-15). **El tronco posterior da origen a tres ramas parietales:** 1) la **glútea superior**, que sale del foramen ciático mayor, 2) la **lumbar ascendente**, que irriga la pared abdominal posterior y 3) la **sacra lateral**, que pasa medialmente para unirse con las ramas sacras medias en el foramen ciático.

El tronco anterior da origen a siete ramas parietales y viscerales: 1) La arteria vesical superior nace de la porción proximal de la arteria umbilical obliterada y da origen a una rama vesiculodeferencial para las vesículas seminales y el conducto deferente. La arteria del conducto deferente discurre en la longitud del conducto para reunirse con las arterias cremastérica y testicular distalmente (véase fig. 2-44). Debido a estas anastomosis la arteria testicular puede sacrificarse sin comprometer la viabilidad del testículo. **2) La arteria rectal media** proporciona pequeñas ramas para las vesículas seminales y la próstata y se anastomosa con las arterias rectales inferior y superior en la pared del recto. **3) Las ra-**

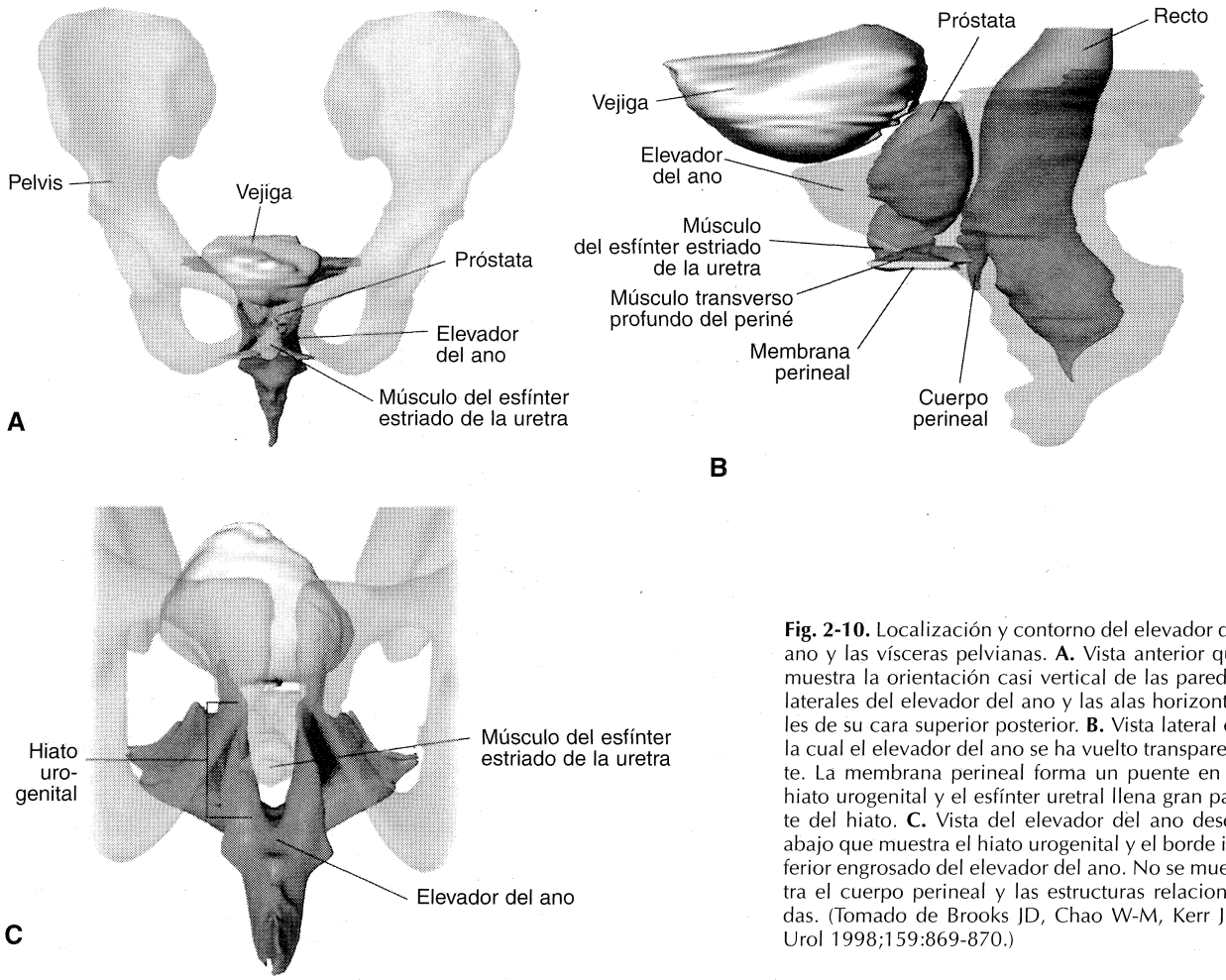


Fig. 2-10. Localización y contorno del elevador del ano y las vísceras pelvianas. **A.** Vista anterior que muestra la orientación casi vertical de las paredes laterales del elevador del ano y las alas horizontales de su cara superior posterior. **B.** Vista lateral en la cual el elevador del ano se ha vuelto transparente. La membrana perineal forma un puente en el hiato urogenital y el esfínter uretral llena gran parte del hiato. **C.** Vista del elevador del ano desde abajo que muestra el hiato urogenital y el borde inferior engrosado del elevador del ano. No se muestra el cuerpo perineal y las estructuras relacionadas. (Tomado de Brooks JD, Chao W-M, Kerr J: J Urol 1998;159:869-870.)

mas vesicales inferiores irrigan el uréter inferior, la base de la vejiga, la próstata y las vesículas seminales. En la mujer, éstas irrigan el uréter, la base de la vejiga y la vagina. **4) La arteria uterina pasa por encima y por delante del uréter** ("el agua fluye debajo del puente") para ascender por la pared lateral del útero y reunirse con la arteria ovárica en la porción lateral de la trompa de Falopio (véanse figs. 2-13 y 2-31). El uréter es vulnerable durante la sección de los pedículos uterinos. **5) La arteria pudenda interna** abandona la cavidad pelviana a través del foramen ciático mayor, pasa alrededor del ligamento sacroespinoso y entra en el foramen ciático menor para ganar acceso al periné; más adelante se analiza su recorrido perineal. **6) La arteria obturatriz**, de origen variable, discurre a través de la fosa obturatriz por dentro y por debajo del nervio obturador y atraviesa su conduc-

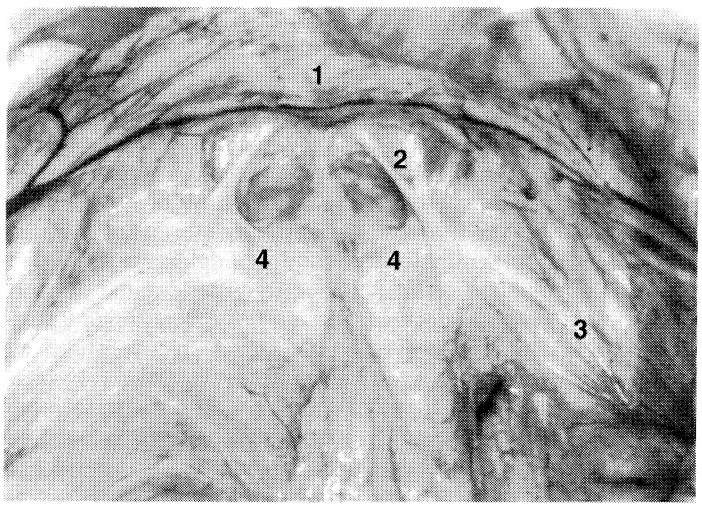


Fig. 2-11. Piso del espacio de Retzius en el cadáver de una mujer delgada de edad avanzada. Se ha extraído la grasa para mostrar la lámina continua de fascia endopelviana y se ha separado hacia atrás la vejiga. *1,* sínfisis del pubis; *2,* ligamento pubouretral derecho; *3,* condensación lateral de la fascia endopelviana que forma el arco tendinoso derecho de la fascia pelviana; *4,* condensación de la fascia endopelviana que forma una aponeurosis blancuzca firme sobre la uretra proximal y el orificio vesical interno. (Tomado de Mostwin JL: Urol Clin North Am 1991;18:178.)

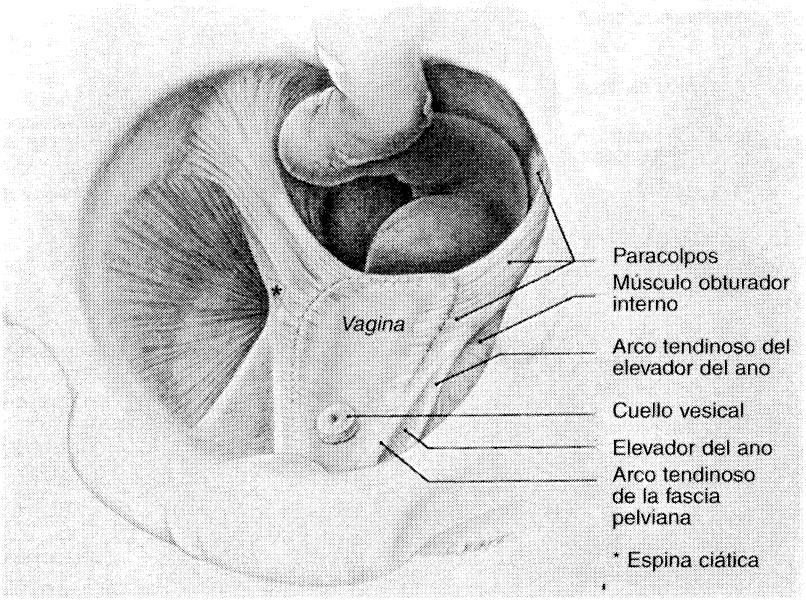


Fig. 2-12. Vagina y estructuras de soporte después de la extracción de la vejiga y el útero. El arco tendinoso de la fascia pelviana y los ligamentos cardinal y uterosacro (paracolpos) forman una estructura continua que sostiene las vísceras pelvianas. (Tomado de DeLancey JOL: Am J Obstet Gynecol 1994; 170:1719.)

to para irrigar los aductores del muslo (véase fig. 2-16). **7) La arteria glútea inferior** discurre a través del foramen ciático mayor para irrigar la nalga y el muslo.

La arteria ilíaca interna puede ligarse para controlar una hemorragia pelviana grave. La ligadura disminuye la presión de pulso y permite una hemostasia más rápida. El flujo sanguíneo de la ilíaca interna no se detiene sino que invierte su dirección debido a las anastomosis críticas (segmentarias lumbares a iliolumbares; sacra media a sacra lateral y rectal superior a rectal media). La ligadura bilateral casi siempre produce impotencia vasculogénica.

Drenaje venoso

La vena dorsal del pene pasa entre el arco pubiano inferior y el esfínter urinario estriado para alcanzar la pelvis, en donde se trifurca en una rama superficial central y dos plexos laterales (Reiner y Walsh, 1979) (fig. 2-17). Para minimizar la pérdida de sangre en la prostatectomía retropúbica radical es mejor cortar distalmente el complejo de la vena dorsal, antes de su ramificación. Parte de este complejo discurre dentro de la pared anterior y lateral del esfínter estriado; por lo tanto, se

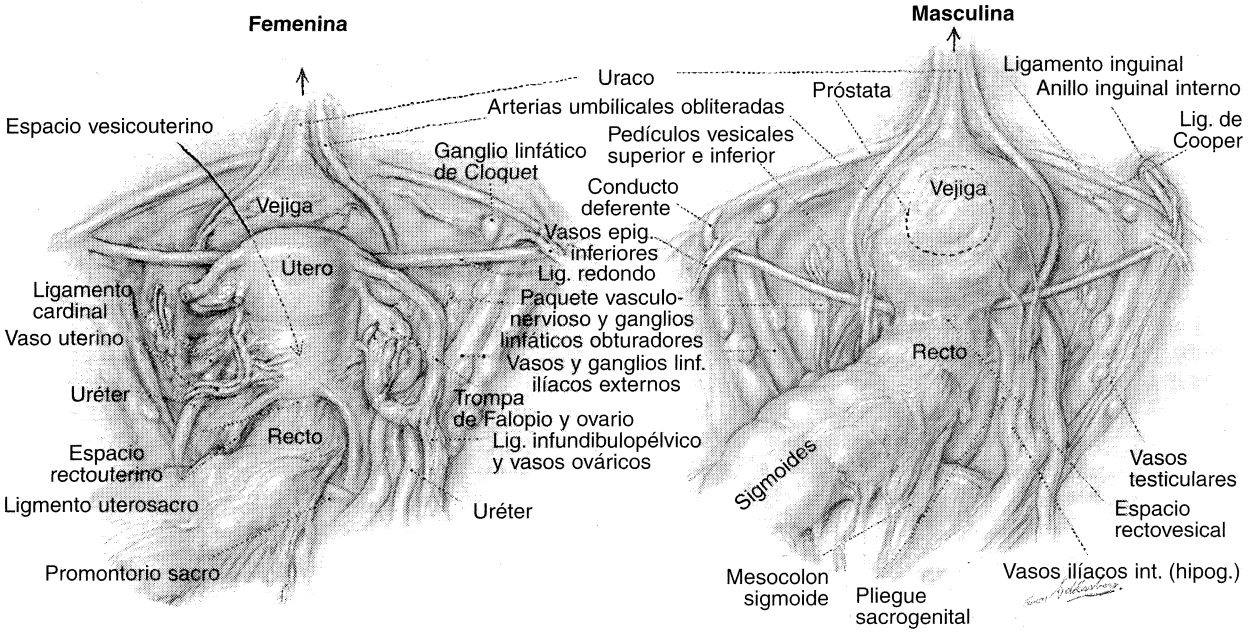


Fig. 2-13. Superficies peritoneales de las pelvis femenina y masculina. En la mujer el uréter pasa por dentro de los vasos ováricos, luego en la profundidad de la arteria uterina dentro de la sustancia del ligamento cardinal. Los pliegues sacrogenital y sacrouterino representan las porciones posteriores del soporte de la fascia pelviana.

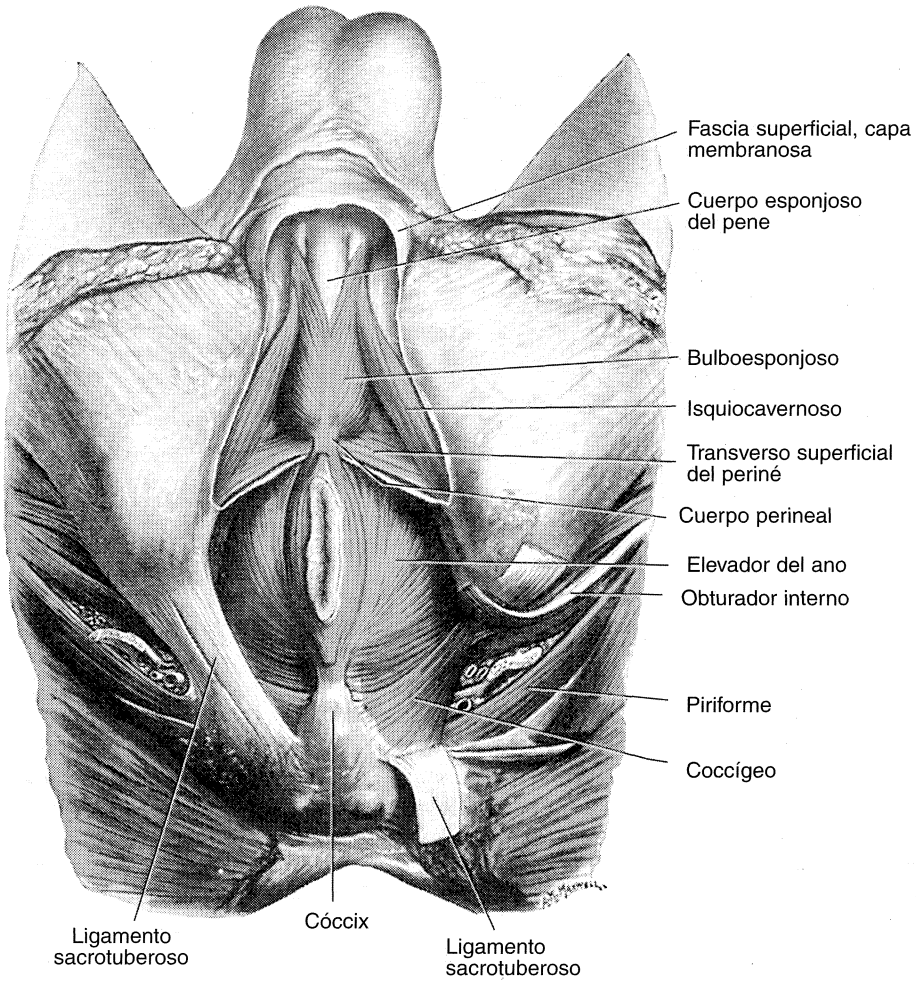


Fig. 2-14. Músculos del periné masculino. Los músculos transverso del periné e isquiocavernosos encuadran el diafragma urogenital. (Tomado de Williams PL, Warwick R: Gray's Anatomy, 35th British ed. Philadelphia, WB Saunders, 1973, p. 530.)

deben tomar precauciones en no lesionar el esfínter cuando se asegura la hemostasia. La rama superficial perfora la fascia endopelviana visceral entre los ligamentos puboprostáticos y drena la grasa retropúbica, la vejiga anterior y la próstata anterior (véanse figs. 2-17 y 2-40).

Los plexos laterales descienden por los costados de la próstata, reciben drenaje de ella y del recto y se comunican con los plexos vesicales en la porción inferior de la vejiga. Tres a cinco venas vesicales inferiores emergen del plexo vesical lateralmente y drenan en la vena ilíaca interna. En la mujer la vena dorsal del clítoris se bifurca para vaciarse en los plexos vaginales ubicados lateralmente. Éstos conectan con los plexos vesical, uterino, ovárico y rectal y desembocan en las venas ilíacas internas. **Se ha propuesto que las conexiones entre los plexos pelvianos, las venas emisarias de los huesos pelvianos y el plexo vertebral son las rutas para la diseminación de la infección o el tumor desde las vísceras pelvianas hasta el esqueleto axial y pelviano** (Batson, 1940).

La vena ilíaca interna recibe tributarias correspondientes a las armas de la arteria ilíaca interna y asciende por dentro y por detrás de la arteria. Esta vena tiene una pared relativamente delgada y corre riesgo de lesión durante la disección de la arteria o el uréter pelviano cercano. La vena ilíaca externa discurre por dentro y por debajo de su arteria y se une a la vena ilíaca interna por detrás de la arteria ilíaca interna. En el 50% de los pacientes una o **más venas obturatrices accesorias desembocan en la cara inferior de la vena ilíaca externa y pueden desgarrarse fácilmente durante la linfadenectomía** (véase fig. 2-16).

Linfáticos pelvianos

A veces es difícil apreciar los ganglios linfáticos pelvianos en el examen macroscópico porque están incluidos en el tejido adiposo y fibroso del estrato intermedio. Tres grupos principales de ganglios linfáticos se asocian con los vasos pelvianos (fig. 2-18). Una parte importante del drenaje linfático visceral pelviano atraviesa los **ganglios ilíacos internos y sus tributarios: los ganglios presacros, obturadores y pudendos internos.** Los **ganglios ilíacos externos** se ubican por fuera, por delante y por dentro de los vasos y drenan la pared abdominal anterior, el uraco, la vejiga y, en parte, los genitales internos. Los genitales externos y el periné drenan en los ganglios inguinales superficiales y profundos (véase el análisis ulterior). Los ganglios inguinales comunican directamente con las cadenas ilíacas interna y externa. Los **ganglios ilíacos comunes** reciben vasos eferentes de los ganglios ilíacos externos e internos y el uréter pelviano y drenan en los ganglios laterales aórticos.

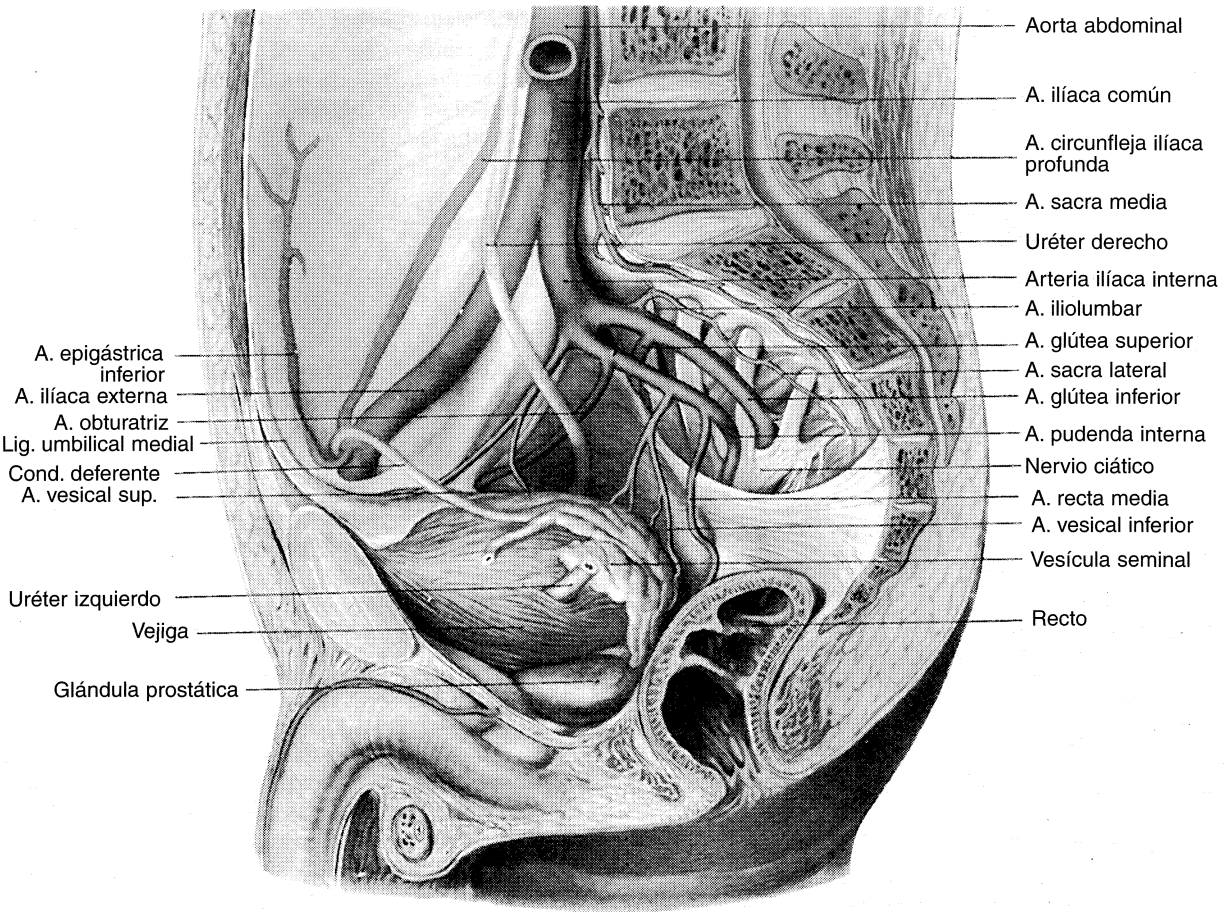


Fig. 2-15. Arterias ilíacas interna y externa derechas. El uréter y el conducto deferente pasan por dentro de los vasos. (Tomado de Clemente CD: Gray's Anatomy, 30th American ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1985, p. 750.)

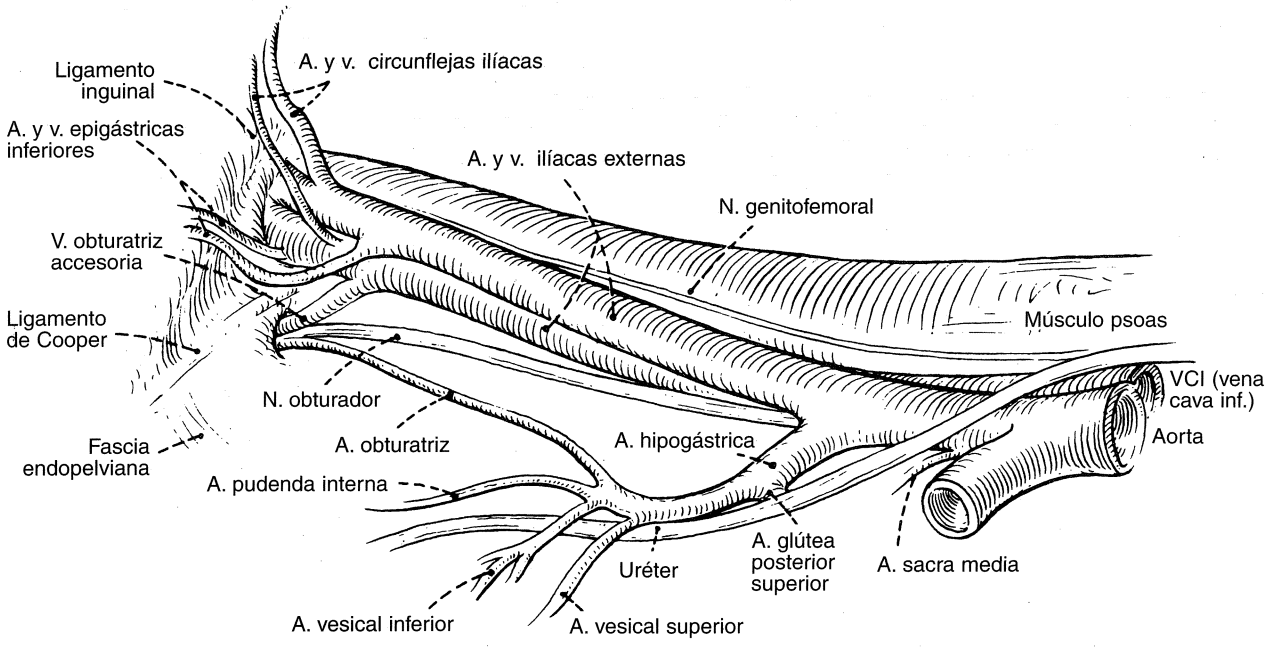


Fig. 2-16. Fosa obturatriz derecha que muestra los vasos ilíacos y el nervio obturador. (Tomado de Skinner DG: Pelvic lymphadenectomy. En Glenn JF [ed.]: Urological Surgery, 2nd ed. New York, Harper & Row, 1975, p. 591.)

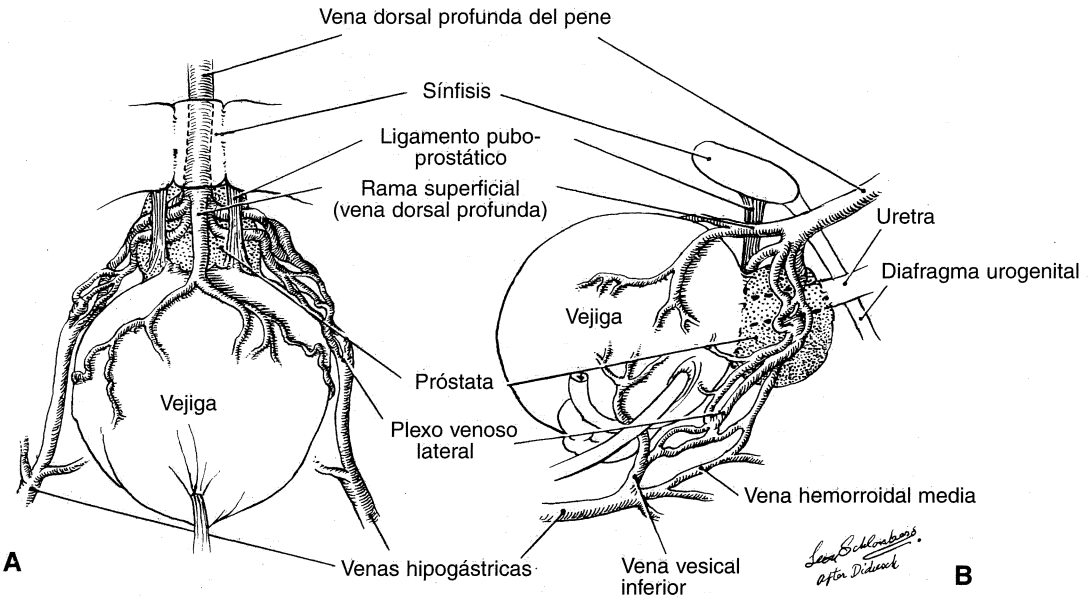


Fig. 2-17. Plexo venoso pelviano. **A.** Trifurcación de la vena dorsal del pene vista desde el espacio retropúbico. Se muestra la relación de las ramas venosas con los ligamentos puboprostáticos. **B.** Vista lateral del plexo venoso pelviano después de extraer la fascia pelviana lateral. Normalmente es difícil ver estas estructuras porque están incluidas en la fascia pelviana. (Tomado de Reiner WG, Walsh PC: J Urol 1979;121:200.)

INERVACIÓN PELVIANA

Plexo lumbosacro

El plexo lumbosacro y sus ramas están bien ilustrados en el capítulo 1, Anatomía quirúrgica del retroperitoneo, los riñones y los uréteres; aquí solo se revisan los recorridos pelvianos de sus nervios (véanse figs. 2-6 y 2-12). El **nervio iliohipogástrico** (L1) discurre entre los músculos oblicuo interno y transverso, a los que inerva, y perfora los músculos oblicuos interno y externo 3 cm por arriba del anillo inguinal externo para proporcionar sensibilidad al abdomen inferior anterior y pubis (véase fig. 2-4). El **nervio ilioinguinal** (L1) atraviesa el músculo oblicuo interno para entrar lateralmente en el conducto inguinal. Este nervio discurre por delante del cordón y abandona el anillo externo para proporcionar sensibilidad al monte de Venus y al escroto anterior o a los labios mayores (véanse figs. 2-4 y 2-6). El **nervio genitofemoral** (L1, L2) perfora el músculo psoas para alcanzar su superficie anterior en el retroperitoneo y luego discurre hasta la pelvis y **se divide en las ramas genital y femoral**. Esta última proporciona sensibilidad a la cara anterior del muslo por debajo del ligamento inguinal. La rama genital sigue al cordón a lo largo del conducto inguinal, inerva el músculo cremáster y proporciona sensibilidad al escroto anterior.

En la mayor parte de su recorrido pelviano el nervio femoral (L2, L3, L4) discurre dentro de la sustancia del músculo psoas y luego sale por su cara lateral para pasar por debajo del ligamento inguinal (fig. 2-19). Este nervio proporciona sensibilidad a la cara anterior del muslo e inervación motora a los extensores de la rodilla. **Durante un desgarro del psoas las suturas deben colocarse en la dirección del nervio (y de las fibras musculares del psoas) para evitar la lesión o el atrapamiento del nervio. Las ramas de los separadores no deben apoyarse sobre el músculo psoas porque pueden producir una parálisis del nervio femoral,** un contratiempo potencialmente peligroso después de la cirugía pelviana. El nervio cutáneo femoral lateral (L2, L3) puede observarse por fuera del psoas en la fascia ilíaca.

El **nervio obturador** (L2, L3, L4) sale de la pelvis menor por debajo del músculo psoas, por fuera de los vasos ilíacos internos y atraviesa la fosa obturatriz hacia el conducto obturador; en la fosa se encuentra por fuera y por encima de los vasos obturadores y rodeado por los ganglios linfáticos obturadores e ilíacos internos. La lesión de este nervio durante la linfadenectomía pelviana debilita los aductores del muslo.

El tronco lumbosacro (L4, L5) pasa a la pelvis menor por dentro del psoas y se une con los ramos ventrales de los nervios segmentarios sacros para formar el plexo sacro. Este plexo se ubica sobre la superficie pelviana del músculo piriforme en la profundidad de la fascia endopelviana y por detrás de los vasos ilíacos internos (véase fig. 2-15); abandona la pelvis a través del foramen ciático mayor inmediatamente por detrás del ligamento sacroespinoso (en donde puede lesionarse durante la culdosuspensión del sacroespinoso) y proporciona inervación motora y sensitiva a la cara posterior del muslo y la pierna. Una posición de litotomía exagerada puede estirar este nervio o presionar su rama peronea en la cabeza del peroné y producir la caída del pie. **Las ramas pelviana y perineal del plexo sacro incluyen** 1) **el nervio cutáneo femoral posterior** (S2, S3), el cual, después de atravesar el foramen ciático mayor, proporciona una rama sensitiva anterior para el periné y el escroto posterior (véase fig. 2-8); 2) **el nervio pudendo** (S2, S3, S4), que sigue a la arteria pudenda interna hacia el periné (se analizará), 3) **los nervios erectores** (S2, S3, S4)

para el plexo autonómico y 4) **los nervios eferentes somáticos pelvianos** desde los ramos ventrales de S2, S3 y S4 (fig. 2-20). Estos últimos nervios discurren sobre la superficie pelviana del elevador del ano en íntima asociación con el recto y la próstata y están separados del plexo autonómico pelviano por la fascia endopelviana. Estos nervios inervan el elevador del ano y se extienden hacia adelante hasta el esfínter uretral estriado (Lawson, 1974; Zvara, 1994).

Plexo autonómico pelviano

Los cuerpos de las células simpáticas presinápticas que se proyectan hacia el plexo autonómico pelviano residen en los núcleos de sustancia gris laterales a la columna en los tres últimos segmentos torácicos y los dos primeros segmentos lumbares de la médula espinal. Ellos alcanzan el plexo pelviano a través de dos vías: 1) El plexo hipogástrico superior está formado por fibras simpáticas provenientes del plexo celíaco y los cuatro primeros nervios esplácnicos lumbares (véase fig. 2-1); por delante de la bifurcación de la aorta se divide en dos nervios hipogástricos que entran en la pelvis por dentro de los vasos ilíacos internos, por delante del sacro y en la profundidad de la fascia endopelviana. **2) Las prolongaciones pelvianas de los troncos simpáticos** pasan en la profundidad cerca de los vasos ilíacos comunes y por dentro de los forámenes sacros y se fusionan por delante del cóccix en el ganglio impar (véase fig. 2-6). Cada cadena comprende cuatro a cinco ganglios que envían ramas anterolateralmente para participar en la formación del plexo pelviano.

La inervación parasimpática presináptica se origina en la columna celular intermediolateral de la médula sacra. Las fibras emergen del segundo, el tercero y el cuarto nervios espinales sacros como nervios esplácnicos pelvianos (nervios erectores) para unirse a los nervios hipogástricos y a las ramas de los ganglios simpáticos sacros y así formar el plexo hipogástrico inferior (pelviano) (fig. 2-21). Algunas fibras eferentes parasimpáticas discurren hacia arriba por los nervios hipogástricos hasta el plexo mesentérico inferior, en donde proveen inervación parasimpática al colon descendente y el colon sigmoide.

El plexo pelviano es rectangular, tiene aproximadamente de 4 a 5 cm de longitud y su punto medio se encuentra en los extremos de las vesículas seminales (Schlegel y Walsh, 1987). Éste se orienta en el plano sagital a ambos

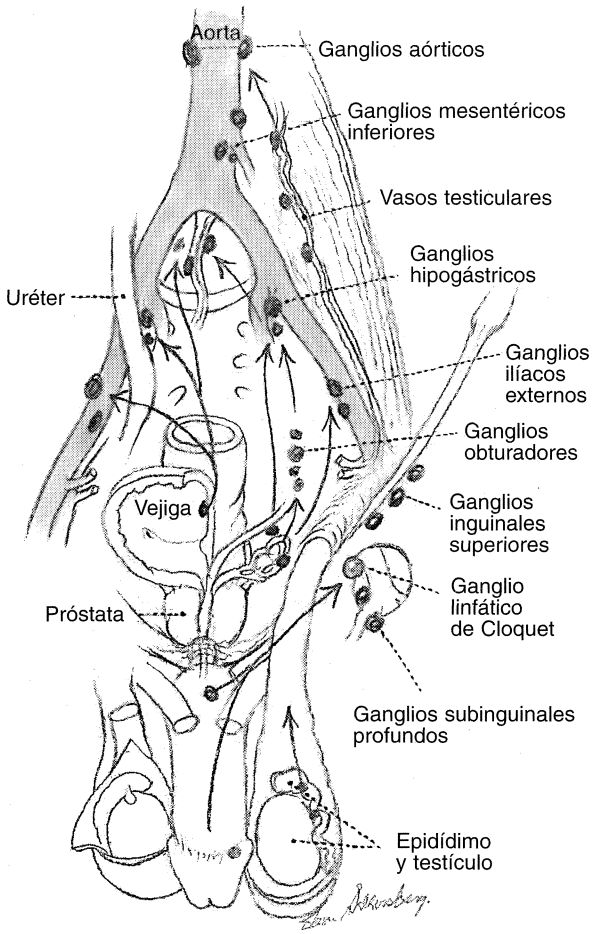


Fig. 2-18. Drenaje linfático de la pelvis, el periné y los genitales externos masculinos.

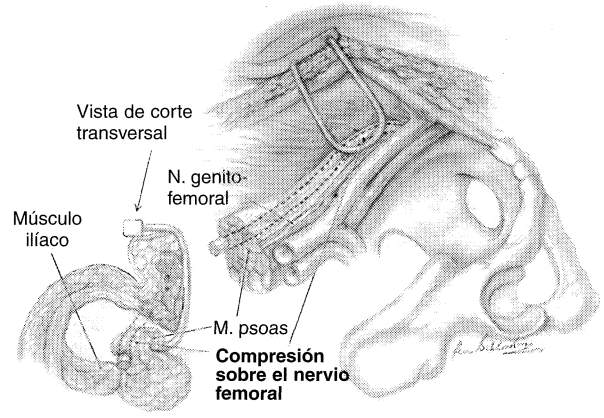


Fig. 2-19. Nervio femoral según se relaciona con el músculo psoas. Las ramas del separador pueden comprimir este nervio y producir una parálisis del nervio femoral. (Tomado de Burnett AL, Brendler CB: J Urol 1994;151:163.)

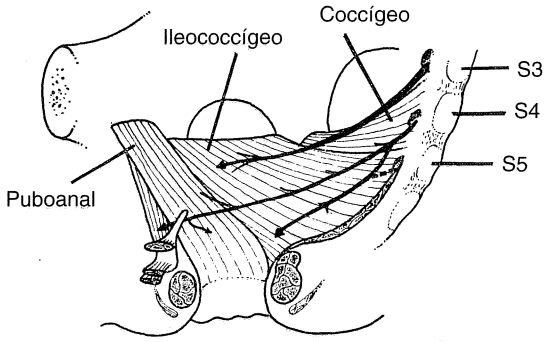


Fig. 2-20. Nervios eferentes somáticos del piso pelviano que se extienden hacia adelante sobre la superficie pelviana del elevador del ano para inervar a este músculo y al músculo del esfínter estriado de la uretra. (Tomado de Lawson JON: Ann R Coll Surg Engl 1974;54:250.)

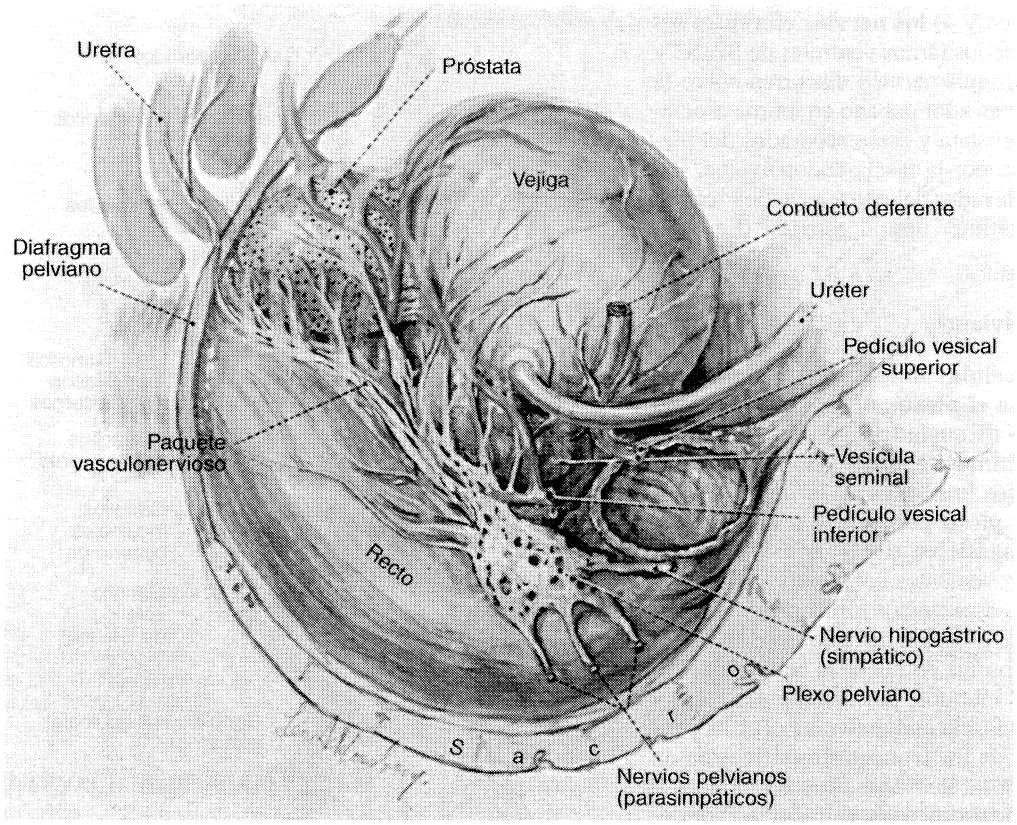


Fig. 2-21. Vista lateral que muestra el plexo nervioso autonómico pelviano y su relación con las vísceras pelvianas. (Tomado de Schlegel PN, Walsh PC; J Urol 1987;138:1403.)

lados del recto y se ve perforado por numerosos vasos que van y vienen del recto, la vejiga, las vesículas seminales y la próstata. **La sección de estos vasos (los denominados pedículos laterales de la vejiga y la próstata) implica el riesgo de lesionar el plexo pelviano con una impotencia posoperatoria asociada** (Walsh y Donker, 1982; Walsh y col., 1983). Los componentes derecho e izquierdo del plexo pelviano se comunican por detrás del recto y por delante y detrás del cuello vesical. Las ramas del plexo pelviano siguen a los vasos sanguíneos pelvianos para alcanzar las vísceras pelvianas, aunque los nervios para el uréter pueden unirse a él directamente cuando pasa cerca. Los nervios aferentes y eferentes viscerales discurren sobre el conducto deferente para alcanzar el testículo y el epidídimo (véase la explicación más adelante).

La porción más caudal del plexo pelviano da origen a la inervación de la próstata y a los importantes nervioso cavernosos (Walsh y Donker, 1982). Una vez que pasan los extremos de las vesículas seminales estos nervios se ubican en el interior de las hojas de la fascia endopelviana lateral cerca de su unión con la fascia de Denonvilliers, pero fuera de ella (fig. 2-22) (Lepor y col., 1985). Discurren en el borde posterolateral de la próstata sobre la superficie del recto y por fuera de las arterias y las venas capsulares prostáticas. Dado que los nervios están compuestos por múltiples fibras no visibles a la inspección macroscópica estos vasos sirven como reparo quirúrgico para el recorrido de estos nervios (el **haz neurovascular de Walsh**). Durante la prostatectomía radical los nervios son más vulnerables en el vértice de la próstata, en donde se aproximan íntimamente a la cápsula prostática en las posiciones horarias 5 y 7. Al alcanzar la uretra membranosa, los nervios se dividen en ramas superficiales, que discurren sobre la superficie lateral del esfínter uretral estriado en las posiciones horarias 3 y 9, y las fibras profundas, que penetran la sustancia de este músculo y envían pequeños ramos a las glándulas bulbouretrales. A medida que los nervios alcanzan el hilio del pene se unen para formar uno a tres haces separados, relacionados con la uretra en las posiciones horarias 1 y 11, superficiales a las venas cavernosas y dorsomediales a las arterias cavernosas (véase fig. 2-41) (Lue y col., 1984; Breza y col., 1989). Con las arterias, estos nervios perforan los cuerpos cavernosos para inervar el tejido eréctil (véase la explicación más adelante). También se unen pequeñas fibras a los nervios dorsales del pene a medida que discurren distalmente. En la mujer los nervios para los cuerpos vestibulares y los cuerpos cavernosos del clítoris discurren entre la pared vaginal anterior y la vejiga en asociación con los plexos venosos laterales.

VÍSCERAS PELVIANAS

Recto

El recto comienza con la desaparición del mesenterio sigmoideo frente a la tercera vértebra sacra. **El peritoneo continúa hacia delante sobre los dos tercios superiores del recto como el fondo de saco rectovesical en los hombres y como el fondo de saco rectouterino (de Douglas) en las mujeres** (fig. 2-23; véase también fig. 2-11). Este fondo de saco peritoneal se extiende hacia

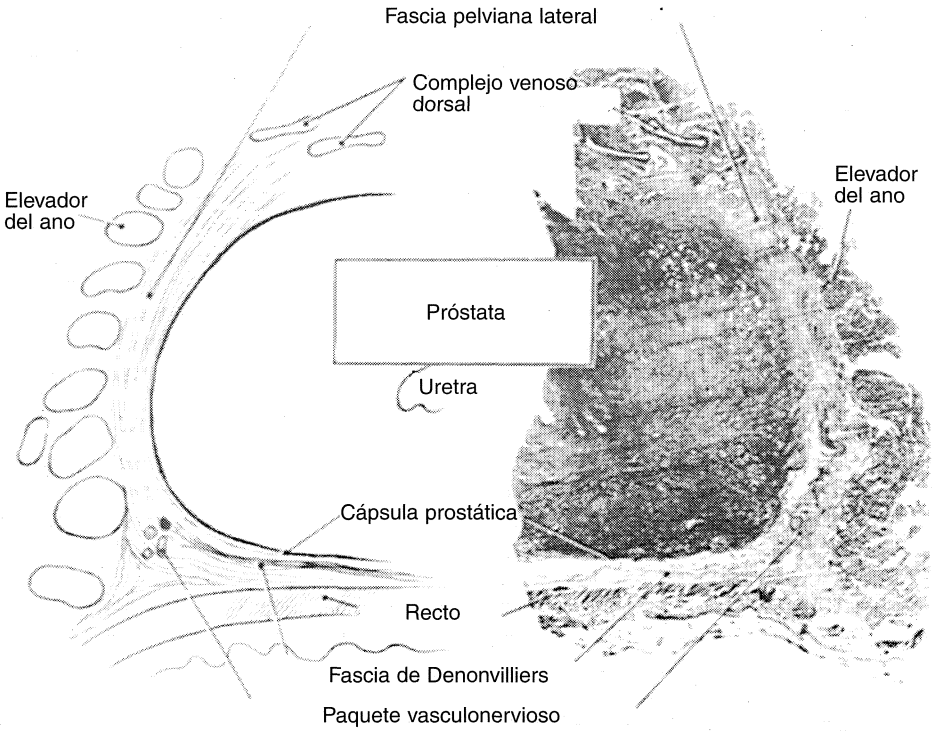


Fig. 2-22. Corte transversal a través de la próstata de un adulto que muestra las relaciones entre el paquete vasculonervioso, la fascia pelviana lateral y la fascia de Denonvilliers. (Tomado de Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC: Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. Prostate 1983;4: 473-485. Copia registrada © 1983 John Wiley & Sons, Inc. Reimpreso con autorización de Wiley-Liss, una subsidiaria de John Wiley & Sons, Inc.)

abajo hasta las vesículas seminales o hasta el fondo de saco vaginal posterior. Por debajo de este fondo de saco el recto anterior se relaciona con su continuación fascial (la fascia rectogenital o de Denonvilliers) por debajo del nivel del esfínter uretral estriado (véanse figs. 2-3, 2-23 y 2-33). El recto describe una curva suave sobre el sacro, el cóccix y la lámina elevadora (véase fig. 2-21) y recibe inervación del plexo autonómico pelviano ubicado lateralmente e irrigación de las arterias rectales anterior (de la mesentérica inferior), media (de la ilíaca interna) e inferior (de la pudenda interna).

La pared rectal está compuesta por una capa interna de músculo liso circular y por una lámina continua de músculo liso longitudinal externo que deriva de las tenias del colon. En su parte más baja el recto se dilata para formar la ampolla rectal. En la porción más inferior de la ampolla las fibras anteriores del músculo longitudinal abandonan el recto para unirse a la fascia de Denonvilliers y al

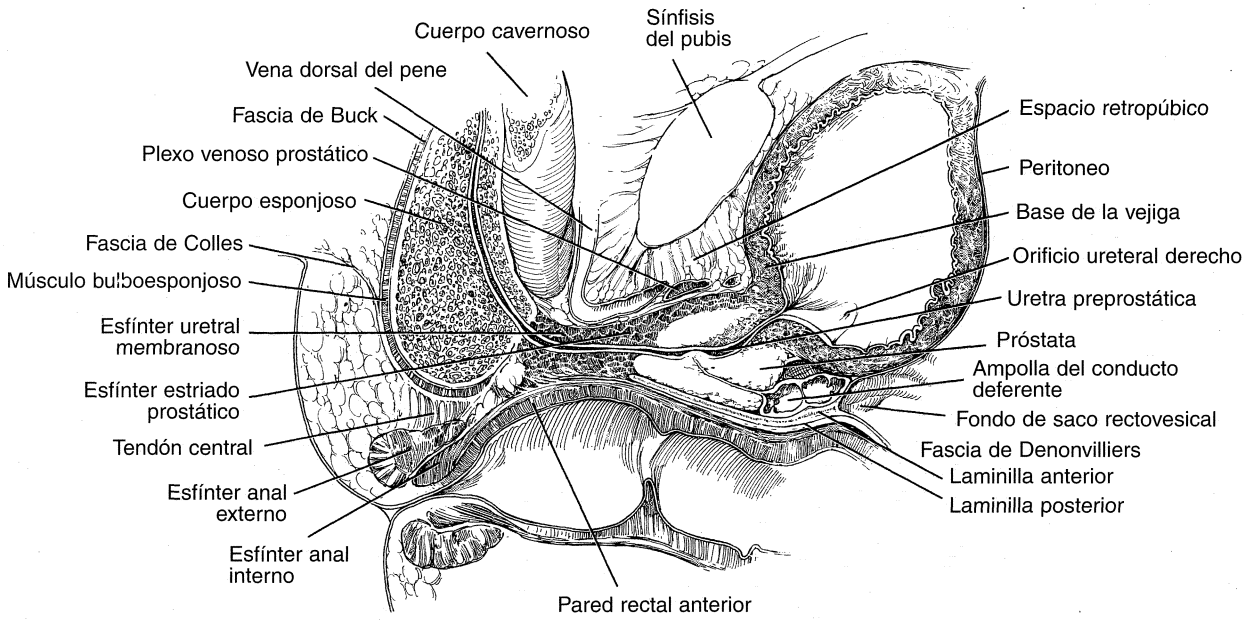


Fig. 2-23. Corte sagital a través de la uretra prostática y membranosa que muestra las relaciones de la línea media de las estructuras pelvianas. (Tomado de Hinman F Jr: Atlas of Urological Anatomy. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 356.)

esfínter uretral estriado posterior en el vértice del cuerpo perineal. Cuando se aborda desde abajo, estas fibras (llamadas **músculo rectouretral**) **tienen entre 2 y 10 mm de espesor y deben ser cortadas para obtener acceso a la próstata** (véase fig. 2-36). **El vértice de la próstata y la ampolla se encuentran en íntima proximidad y las lesiones rectales durante la prostatectomía radical suelen ocurrir en esta localización.** A medida que sale el músculo rectouretral, el recto realiza un giro en ángulo recto en dirección posteroinferior para salir de la pelvis en el canal anal (véase fig. 2-10). La anatomía del canal anal se considera con el peritoneo.

Uréter pelviano

El uréter se divide en las porciones abdominal y pelviana por la arteria ilíaca común. La estructura del uréter y su recorrido abdominal se revisan en el capítulo 1, Anatomía quirúrgica del retroperitoneo, los riñones y los uréteres. Durante una operación el uréter se identifica gracias a sus ondas peristálticas y se lo encuentra fácilmente por delante de la bifurcación de la arteria ilíaca común. En la ureteroscopia pueden observarse las pulsaciones de esta arteria en la pared ureteral posterior. **Los vasos ováricos (ligamento infundibulopélvico) atraviesan los vasos ilíacos por delante y por fuera del uréter y la disección de los vasos ováricos en el reborde pelviano es una causa frecuente de lesión ureteral** (véase fig. 2-11) (Daly y Higgins, 1988). **La pieloureterografía revela un estrechamiento del uréter en los vasos ilíacos** y los cálculos ureterales a menudo quedan alojados en esta ubicación. Dado que el uréter y los vasos ilíacos descansan sobre la línea arcuata **el uréter se ve sometido a compresión y obstrucción por el útero grávido y por masas que se hallen dentro de la pelvis menor.**

Los uréteres se encuentran a menos de 5 cm uno de otro cuando cruzan los vasos ilíacos; al ingresar a la pelvis divergen ampliamente a lo largo de las paredes laterales pelvianas hacia las espinas ciáticas. El uréter discurre sobre la superficie anterior de los vasos ilíacos internos y se relaciona lateralmente con los ramos del tronco anterior. Cerca de la espina ciática el uréter gira hacia adelante y hacia adentro para alcanzar la vejiga. **En los hombres** la superficie anteromedial del uréter se encuentra cubierta por peritoneo y el uréter está incluido en el tejido conectivo retroperitoneal, cuyo espesor varía (véase fig. 2-13). A medida que el uréter discurre medialmente **es cruzado por delante por el conducto deferente y transcurre con las arterias, las venas y los nervios vesicales inferiores dentro de los ligamentos vesicales laterales.** Visto desde el lado peritoneal el uréter se encuentra inmediatamente por fuera y en la profundidad del pliegue rectogenital. **En las mujeres el uréter discurre primero por detrás del ovario y luego gira medialmente para discurrir en la profundidad hasta la base del ligamento ancho antes de entrar en un túnel de tejido conectivo laxo dentro del ligamento cardinal (ligamento cervical transverso)** (véase fig. 2-13). Como en el hombre, el uréter puede hallarse ligeramente por fuera y en la profundidad de los pliegues rectouterinos de peritoneo; es cruzado por delante por la arteria uterina y, por lo tanto, corre riesgo de lesión durante la histerectomía. **Cuando pasa por delante de la vagina, el uréter cruza 1,5 cm por delante y por fuera del cuello uterino.** El uréter puede lesionarse a este nivel durante la histerectomía, lo que conduce a una fístula ureterovaginal. El uréter discurre 1 a 4 cm sobre la pared vaginal anterior para alcanzar la vejiga. En ocasiones, puede palparse un cálculo alojado en el uréter distal a través de la pared vaginal anterior. El uréter intramural se analiza con la vejiga.

El uréter pelviano recibe abundante irrigación sanguínea de la arteria ilíaca común y la mayor parte de las ramas de la arteria ilíaca interna. Las arterias vesical inferior y uterina suelen irrigar el uréter con sus ramas pelvianas más grandes. **La irrigación del uréter pelviano entra lateralmente; por lo tanto, una incisión del peritoneo pelviano solo debe realizarse en posición medial al uréter.** Los vasos intramurales del uréter discurren dentro de la adventicia y generalmente siguen uno de dos patrones. Aproximadamente en el 75% de las piezas los vasos longitudinales discurren a lo largo del uréter y están formados por anastomosis de vasos ureterales segmentarios. En los uréteres restantes los vasos forman una fina malla de interconexión (plexiforme) con menos flujo colateral (Shafik, 1972). El uréter pelviano tendría una alta preponderancia de vasos plexiformes, lo que lo torna más susceptible a la isquemia y menos apropiado para la ureteroureterostomía (Hinman, 1993). **El drenaje linfático del uréter pelviano se dirige hacia los ganglios linfáticos ilíacos externos, internos y comunes.** El agrandamiento patológico de los ganglios linfáticos ilíacos comunes e internos puede comprimir y obstruir el uréter.

El uréter pelviano tiene una rica inervación autonómica adrenérgica y colinérgica derivada del plexo pelviano. La importancia funcional de esta inervación es poco clara, tanto que el uréter sigue contrayéndose peristálticamente después de la desnervación. Las fibras neurales aferentes discurren a través del plexo pelviano y explican la calidad visceral del dolor referido por la irritación ureteral o la obstrucción aguda.

Vejiga

Relaciones

Cuando está llena la vejiga tiene una capacidad de aproximadamente 500 mL y adopta una forma ovoide. **La vejiga vacía es tetraédrica y se describe una superficie superior con un vértice en el uraco, dos superficies inferolaterales y una superficie posteroinferior o base con el cuello vesical en el punto más bajo** (véase fig. 2-23).

El uraco fija la vejiga a la pared abdominal anterior (véase fig. 2-8). Existe una escasez relativa de músculo de la pared abdominal en el punto de inserción del uraco, lo que predispone a la formación de divertículos. El uraco está compuesto por haces de músculo liso longitudinal derivados de la pared vesical; cerca del ombligo se vuelve más fibroso y habitualmente se fusiona con una de las arterias umbilicales obliteradas. Los vasos del uraco discurren longitudinalmente y los extremos del uraco deben ligarse cuando es seccionado. En general

persiste una luz revestida por epitelio durante toda la vida y pocas veces da origen a adenocarcinomas agresivos del uraco (Begg, 1930). En raros casos la continuidad de la luz con la vejiga sirve como reservorio bacteriano o conduce a una fístula urinaria umbilical.

La superficie superior de la vejiga está cubierta por peritoneo. Por delante el peritoneo continúa suavemente hacia la pared abdominal anterior (véase fig. 2-13). Con la distensión, la vejiga sale de la pelvis menor y separa el peritoneo de la pared abdominal anterior. Por lo tanto, es posible realizar una cistostomía suprapúbica sin correr el riesgo de ingresar en la cavidad abdominal. Por detrás el peritoneo sobrepasa el nivel de las vesículas seminales y se encuentra con el peritoneo rectal anterior para formar el espacio retrovesical.

En posición anteroinferior y lateral **la vejiga está separada y protegida de la pared lateral pelviana por la grasa y el tejido conectivo laxo perivesical. Se puede ingresar por delante a este espacio potencial (de Retzius) seccionando la fascia transversalis, lo que proporciona acceso a vísceras pelvianas tan lejanas posteriormente como los vasos ilíacos y los uréteres** (véase fig. 2-11). La base de la vejiga se relaciona con las vesículas seminales, las ampollas de los conductos deferentes y el uréter terminal. El **cuello vesical**, localizado a nivel del meato uretral interno, descansa 3 a 4 cm por detrás del punto medio de la sínfisis del pubis; **se encuentra firmemente fijado por las fascias pelvianas** (véase el análisis anterior) **y por su continuidad con la próstata**; su posición cambia poco con las condiciones variables de la vejiga y el recto.

En la mujer el peritoneo de la superficie superior de la vejiga se repliega sobre el útero para formar el fondo de saco vesicouterino y luego continúa posteriormente sobre el útero como el fondo de saco rectouterino (véase fig. 2-13). La vagina y el útero están interpuestos entre la vejiga y el recto, de modo que la base de la vejiga y la uretra descansan sobre la pared vaginal anterior. **Dado que la pared vaginal anterior se encuentra firmemente fijada por fuera al elevador del ano la contracción del diafragma pelviano (p. ej., durante los aumentos de la presión intraabdominal) eleva el cuello vesical y lo lleva hacia adelante.** En muchas mujeres con incontinencia de esfuerzo el cuello vesical cae por debajo de la sínfisis del pubis. **En los lactantes la pelvis menor es poco profunda y el cuello vesical está a nivel del borde superior de la sínfisis**. La vejiga es un verdadero órgano intraabdominal que puede proyectarse por encima del ombligo cuando está llena. Para la pubertad la vejiga ha migrado hasta los límites de la pelvis menor profundizada.

Estructura

La superficie interna de la vejiga está revestida por epitelio transicional, que parece liso cuando la vejiga está llena pero se contrae en numerosos pliegues cuando la vejiga se vacía. Este urotelio tiene habitualmente seis células de espesor y descansa sobre una membrana basal delgada. **En su profundidad la lámina propia forma una capa relativamente gruesa de tejido conectivo fibroelástico que permite una distensión considerable.** Esta capa es atravesada por numerosos vasos sanguíneos y contiene fibras de músculo liso unidas en una muscular de la mucosa poco definida. **Por debajo de esta capa se ubica el músculo liso de la pared vesical. Las fibras musculares relativamente grandes forman haces que se ramifican y entrelazan en forma laxa y configuran las capas longitudinal interna, circular media y longitudinal externa** (fig. 2-24). **Sin embargo, en la cara su-**

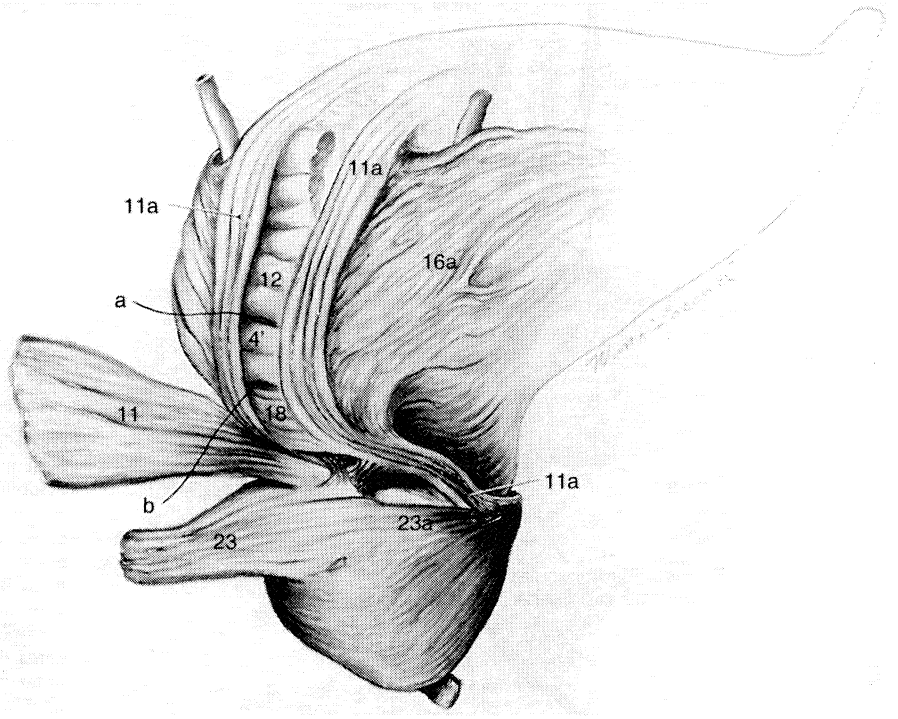


Fig. 2-24. Disección de la vejiga masculina. 11, Detrusor longitudinal externo posterior, que forma el soporte dorsal de los uréteres (dorso plegado); 11a, porción posterolateral del músculo longitudinal externo que forma un asa alrededor del cuello vesical anterior; 4', 12 y 18, capa circular media que sirve de refuerzo al trígono; 23 y 23a, pedículo lateral de la próstata. (Tomado de Uhlenhuth E: Problems in the Anatomy of the Pelvis. Philadelphia, JB Lippincott, 1953, p. 187.)

perior de la vejiga estas capas no están claramente separadas y cualquier fibra puede discurrir entre cada una de las capas, cambiar de orientación y ramificarse en fibras longitudinales y circulares. Esta malla de músculo detrusor es idealmente adecuada para vaciar la vejiga esférica.

Cerca del cuello vesical el músculo detrusor es claramente separable en las tres capas descritas antes. Aquí, el músculo liso es distinto desde los puntos de vista morfológico y farmacológico del resto de la vejiga porque los fascículos musculares de gran diámetro son reemplazados por fibras mucho más finas. La estructura del cuello vesical parece diferir entre hombres y mujeres. En los hombres las fibras longitudinales internas de orientación radial atraviesan el meato interno para tornarse continuas con la capa longitudinal interna de músculo liso en la uretra.

La capa media forma un esfínter preprostático circular que es responsable de la continencia en el nivel del cuello vesical (fig. 2-25). La pared vesical por detrás del meato uretral interno y el estroma fibromuscular anterior de la próstata forman una estructura anular continua en el cuello vesical (Brooks y col., 1998). El hecho de que pueda mantenerse una continencia perfecta en los hombres en quienes está destruido el esfínter uretral estriado atestigua la eficacia de este esfínter (Waterhouse y col., 1973). **Este músculo está ricamente inervado por fibras adrenérgicas,** las que, cuando son estimuladas, producen el cierre del cuello vesical (Uhlenhuth, 1953). El daño de los nervios simpáticos para la vejiga, como resultado de diabetes mellitus o por la disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales por cáncer de testículo, puede producir eyaculación retrógrada.

Las fibras longitudinales externas son más gruesas por detrás en la base vesical. En la línea media, éstas se insertan en el vértice del trígono y se entremezclan con el músculo liso de la próstata para proveer un fuerte refuerzo al trígono. Lateralmente las **fibras de esta lámina posterior pasan por delante y se fusionan para formar un asa alrededor del cuello vesical** (véase fig. 2-24). Se considera que el asa participa en la continencia en el cuello vesical. Sobre las superficies lateral y anterior de la vejiga las fibras longitudinales no están tan bien desarrolladas. Algunas fibras anteriores discurren hacia adelante

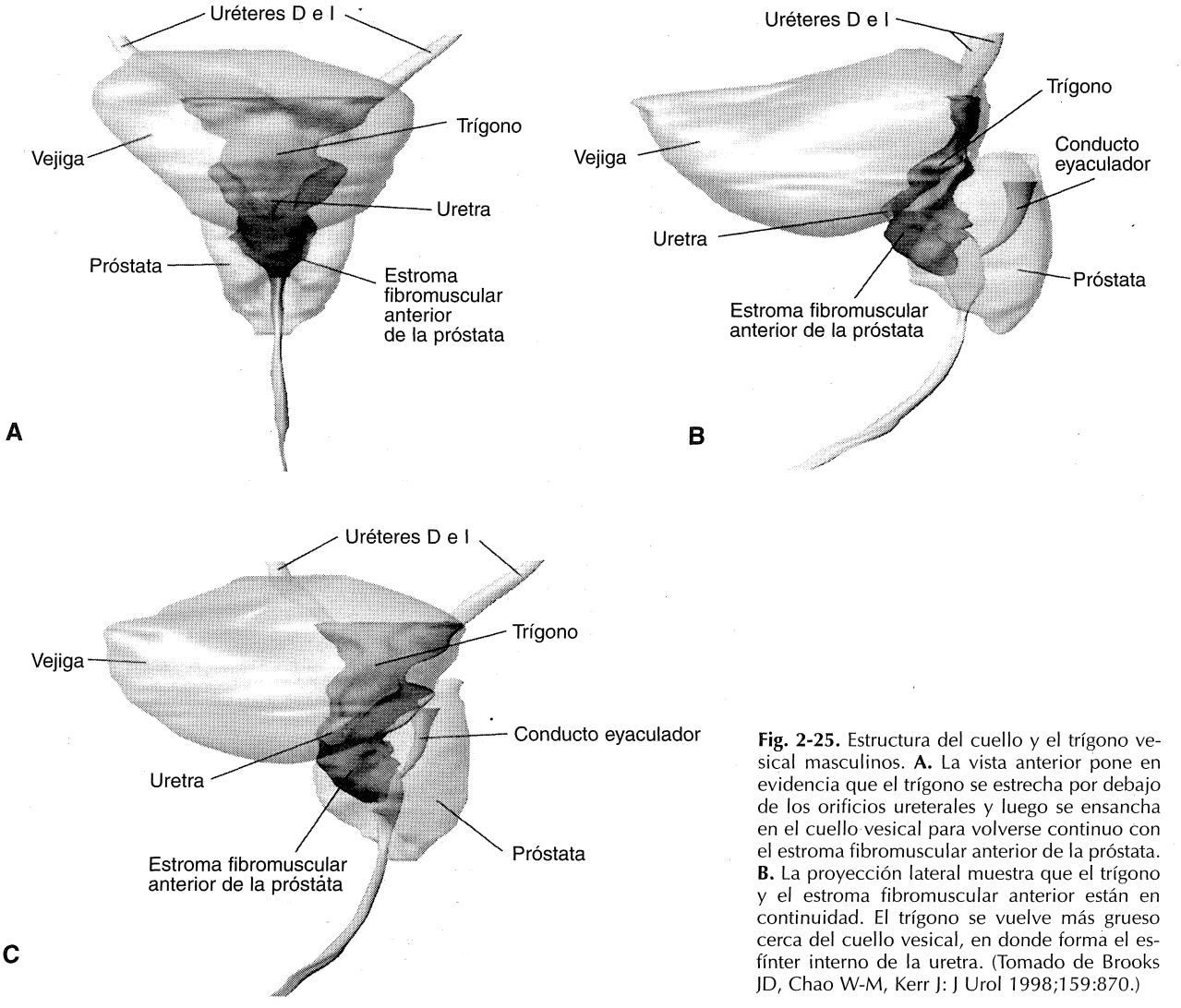


Fig. 2-25. Estructura del cuello y el trígono vesical masculinos. **A.** La vista anterior pone en evidencia que el trígono se estrecha por debajo de los orificios ureterales y luego se ensancha en el cuello vesical para volverse continuo con el estroma fibromuscular anterior de la próstata. **B.** La proyección lateral muestra que el trígono y el estroma fibromuscular anterior están en continuidad. El trígono se vuelve más grueso cerca del cuello vesical, en donde forma el esfínter interno de la uretra. (Tomado de Brooks JD, Chao W-M, Kerr J: J Urol 1998;159:870.)

para unirse a los ligamentos puboprostáticos en los hombres y a los ligamentos pubouretrales en las mujeres. Estas fibras contribuyen con músculo liso para estos soportes y se especula que colaboran con la apertura del cuello vesical durante la micción (DeLancey, 1989).

En el cuello vesical femenino las fibras longitudinales internas convergen radialmente para pasar a ser la capa longitudinal interna de la uretra, como se describió antes. **La capa circular media no parece ser tan robusta como la del hombre** y varios autores incluso han negado su existencia (Gosling, 1979, 1985; Williams y col., 1989). Aunque otros varios investigadores han observado un asa anterior de músculo longitudinal externo (véase fig. 2-32), los autores recién citados también niegan la existencia de esta estructura; en cambio, sostienen que las fibras externas descienden en forma oblicua y longitudinal por la uretra para participar en la formación de la capa longitudinal interna del músculo liso. Sin importar cuál sea el punto de vista correcto, **el cuello vesical femenino difiere notablemente del masculino porque posee poca inervación adrenérgica**; además, su función esfinteriana es limitada. En el 50% de las mujeres continentes la orina entra en la uretra proximal durante la tos (Versi y col., 1986).

La unión ureterovesical y el trígono

A medida que el uréter se aproxima a la vejiga sus fibras de músculo liso mural de orientación espiralada se tornan longitudinales. A 2 a 3 cm de la vejiga una vaina fibromuscular (de Waldeyer) se extiende longitudinalmente sobre el uréter y lo sigue hasta el trígono (Tanagho, 1992). El uréter perfora la pared vesical oblicuamente, atraviesa 1,5 a 2 cm y termina en el orificio ureteral (fig. 2-26); **cuando pasa a través de un hiato en el detrusor (uréter intramural), es comprimido y se estrecha en forma considerable.** Éste es un sitio frecuente en el cual impactan los cálculos ureterales. **La porción intravesical del uréter se ubica inmediatamente por debajo del urotelio vesical y, en consecuencia, es muy plegable; está reforzada por una lámina fuerte de músculo detrusor. Con el llenado vesical, se considera que esta disposición conduce a la oclusión pasiva del uréter, como una válvula.** En efecto, no ocurre reflujo en los cadáveres frescos cuando la vejiga está llena (Thomson y col., 1994). Se cree que el reflujo vesicoureteral es el resultado de una longitud ureteral submucosa insuficiente y un escaso respaldo del detrusor. Los aumentos crónicos de la presión intravesical como resultado de la obstrucción del cuello vesical pueden provocar herniación de la mucosa vesical a través del punto más débil del hiato por encima del uréter y producir un "divertículo de Hutch" y reflujo (Hutch, 1961).

El triángulo de urotelio liso entre los dos orificios ureterales y el meato uretral interno se denomina trígono de la vejiga (véase fig. 2-26). Las fibras finas de músculo liso longitudinal del lado vesical de los uréteres pasan a cada lado de sus orificios respectivos para unirse con las fibras de la pared ureteral lateral y posterior y se abren en abanico sobre la base de la vejiga. **Las fibras de cada uréter se reúnen para formar una lámina triangular de músculo que se extiende desde los dos orificios ureterales hasta el meato uretral interno.** Los bordes de esta lámina muscular están engrosados entre los orificios ureterales (el borde interuretérico o barra de Mercier) y entre los uréteres y el meato uretral interno (músculo de Bell).

El músculo del trígono forma tres capas distintas: 1) una capa superficial, derivada del músculo longitudinal del uréter, que se extiende hacia abajo por la uretra para insertarse en el verumontanum, **2) una capa profunda, que continúa desde la vaina de Waldeyer y**

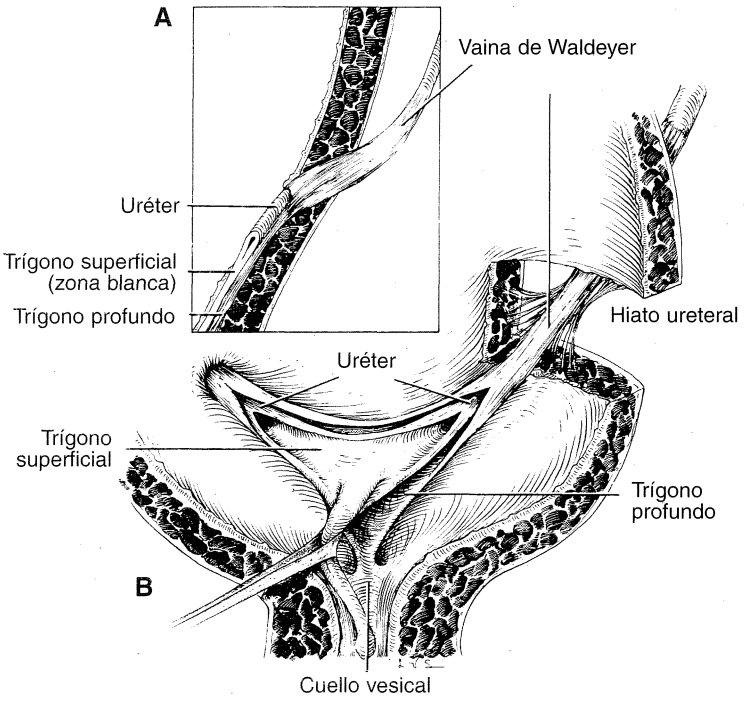


Fig. 2-26. Unión ureterovesical y trígono normales. **A.** El corte de la pared vesical perpendicular al hiato ureteral muestra el pasaje oblicuo del uréter a través del detrusor y también muestra el uréter submucoso con su refuerzo del detrusor. La vaina de Waldeyer rodea el uréter prevesical y se extiende hacia adentro para convertirse en el trígono profundo. **B.** La vaina de Waldeyer continúa en la vejiga como el trígono profundo, el que está fijado al cuello vesical. El músculo liso del uréter forma el trígono superficial y se fija al verumontanum. (Tomado de Tanagho EA, Pugh RCB: Br J Urol 1963;35:151.)

se inserta en el cuello vesical y 3) una capa de detrusor, formada por las capas de músculo liso longitudinal externo y circular medio de la pared vesical. A través de su continuidad con el uréter el músculo del trígono superficial fija el uréter a la vejiga. En un reimplante ureteral este músculo es tendido hacia arriba y dividido para ganar acceso al espacio entre la vaina de Waldeyer y el uréter. En este espacio solo se encuentran conexiones fibrosas laxas y musculares. Esta disposición anatómica ayuda a prevenir el reflujo durante el llenado vesical al fijar y aplicar tensión en el orificio ureteral. A medida que se llena la vejiga su pared lateral se introduce hacia fuera en el uréter y aumentando así la longitud del uréter intravesical (Hutch, 1961).

El urotelio que cubre el trígono muscular habitualmente tiene solo tres células de espesor y se adhiere firmemente al músculo subyacente mediante una densa lámina propia. Durante el llenado y el vaciado de la vejiga esta superficie mucosa permanece lisa.

Circulación vesical

Además de las ramas vesicales la vejiga puede ser irrigada por cualquier arteria adyacente que se origine de la arteria ilíaca interna. Por conveniencia los cirujanos se refieren a la irrigación vesical como los *pedículos lateral* y *posterior*, que cuando la vejiga es abordada desde el espacio rectovesical, se encuentran lateral y posteromedial a los uréteres, respectivamente. Estos pedículos son los ligamentos vesicales lateral y posterior en el hombre y parte de los ligamentos cardinal y uterosacro en la mujer (véase fig. 2-13). Las venas de la vejiga coalescen en el plexo vesical y desembocan en la vena ilíaca interna. Los linfáticos de la lámina propia y la muscular drenan en conductos en la superficie vesical, que discurren con los vasos superficiales dentro de la delgada fascia visceral. Pueden hallarse pequeños ganglios linfáticos paravesicales a lo largo de los conductos superficiales. **La mayor parte del drenaje linfático pasa a los ganglios linfáticos ilíacos externos** (véase fig. 2-18). Algo del drenaje anterior y lateral puede atravesar los ganglios ilíacos obturadores e internos, mientras que partes de la base y el trígono vesical pueden drenar en los grupos ilíacos interno y común.

Inervación vesical

Las fibras eferentes autonómicas de la porción anterior del plexo pelviano (el plexo vesical) se dirigen hacia arriba por los ligamentos lateral y posterior para inervar la vejiga. La pared vesical es ricamente inervada por terminaciones nerviosas colinérgicas parasimpáticas y tiene abundantes cuerpos celulares posganglionares. Se ha propuesto que la escasa inervación simpática de la vejiga mediaría la relajación del detrusor pero carecería de importancia funcional. **Un componente no adrenérgico y no colinérgico separado del sistema nervioso autónomo participa en la activación del detrusor, aunque no se ha identificado el neurotransmisor** (Burnett, 1995). Como se mencionó, el cuello vesical del hombre recibe abundante inervación simpática y tiene receptores α_1-adrenérgicos. El cuello vesical de la mujer tiene poca inervación adrenérgica. Se han identificado neuronas que contienen óxido nítrico sintasa en el detrusor, sobre todo en el cuello vesical, en donde pueden facilitar la relajación durante la micción. El músculo del trígono es inervado por neuronas adrenérgicas y otras que contienen óxido nítrico sintasa; al igual que el cuello vesical, se relaja durante la micción. **La inervación aferente desde la vejiga viaja con los nervios simpáticos (a través de los nervios hipogástricos) y los nervios parasimpáticos para alcanzar los cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal localizados en los niveles toracolumbar y sacro.** En consecuencia, la neurectomía presacra (división de los nervios hipogástricos) es ineficaz para aliviar el dolor vesical.

Próstata

Relaciones

La próstata normal pesa 18 g mide 3 cm de longitud, 4 cm de ancho y 2 cm de profundidad y es atravesada por la uretra prostática (véase fig. 2-23). Si bien es ovoide, **se dice que la próstata tiene superficies anterior, posterior y lateral, con un vértice estrechado por debajo y una base ancha por arriba** que es contigua con la base de la vejiga. **La próstata está envuelta por una cápsula compuesta de colágeno, elastina y abundante músculo liso.** Por detrás y lateralmente esta cápsula tiene un espesor promedio de 0,5 mm, aunque puede ser parcialmente sobrepasada por las glándulas normales. **Bandas microscópicas de músculo liso se extienden desde la superficie posterior de la cápsula para fundirse con la fascia de Denonvilliers.** Un tejido areolar laxo define un plano delgado entre la fascia de Denonvilliers y el recto. **Sobre las superficies anterior y anterolateral de la próstata la cápsula se fusiona con la continuación visceral de la fascia endopelviana** (véase fig. 2-22). Hacia el ápice los ligamentos puboprostáticos se extienden hacia adelante para fijar la próstata al hueso del pubis (véase fig. 2-40). La rama superficial de la vena dorsal se ubica por fuera de esta fascia en la grasa retropúbica y la perfora para drenar en el complejo venoso dorsal.

Por fuera la próstata es acunada por el haz pubococcígeo del elevador del ano y se relaciona directamente con su fascia endopelviana suprayacente (véanse figs. 2-8, 2-10 y 2-22). Por debajo de la unión de la fascia endopelviana parietal y visceral (arco tendinoso de la fascia pelviana), la fascia pelviana y la cápsula prostática se separan y el espacio entre ella es llenado por tejido areolar graso y por las divisiones laterales del complejo de la vena dorsal. Durante una prostatectomía radical retropúbica la fascia endopelviana debe cortarse por fuera del arco tendinoso para evitar la lesión del complejo venoso. En el proceso la fascia endopelviana que cubre al elevador del ano es realmente despegada del músculo y desplazada medialmente con la próstata. Aunque ésta es verdaderamente una fascia endopelviana parietal, se la denomina a menudo "fascia prostática lateral" (Myers, 1994). **Como se mencionó antes, los nervios cavernosos discurren posterolaterales a la próstata en la sus-**

tancia de la fascia pelviana parietal (fascia prostática lateral). Por lo tanto, para preservar estos nervios esta fascia debe incidirse por fuera de la próstata y por delante del haz neurovascular (Walsh y col., 1983).

El vértice de la próstata se continúa con el esfínter uretral estriado (véase fig. 2-30). Desde el punto de vista histológico puede observarse que las glándulas prostáticas normales se extienden en el músculo estriado sin ningún estroma fibromuscular o "cápsula" interpuesto. En la base de la próstata las fibras longitudinales externas del detrusor se fusionan y funden con el tejido fibromuscular de la cápsula. Como se mencionó, los músculos circular medio y longitudinal interno se extienden hacia abajo por la uretra prostática como un esfínter preprostático. **Como sucede con el ápice, ninguna cápsula verdadera separa la próstata de la vejiga. En los carcinomas de próstata resecados quirúrgicamente esta disposición anatómica peculiar puede volver difícil la interpretación de los márgenes** y ha conducido a algunos patólogos a proponer que la próstata no tiene una cápsula verdadera (Epstein, 1989).

Estructura

La próstata está compuesta aproximadamente por 70% de elementos glandulares y 30% de estroma fibromuscular. El estroma se continúa con la cápsula y está compuesto por colágeno y abundante músculo liso. El estroma rodea y recubre las glándulas de la próstata y se contrae durante la eyaculación para exprimir las secreciones prostáticas hacia el interior de la uretra.

La uretra discurre a lo largo de la próstata y habitualmente se encuentra más próxima a su superficie anterior. La uretra está revestida por epitelio transicional, el cual puede extenderse hacia los conductos prostáticos. El urotelio está rodeado por una capa longitudinal interna y otra circular externa de músculo liso. **La cresta uretral se proyecta hacia adentro desde la línea media posterior, discurre en la longitud de la uretra prostática y desaparece en el esfínter estriado** (fig. 2-27). **A cada lado de esta cresta, se forma un surco (senos prostáticos) en el cual drenan todos los elementos glandulares** (McNeal, 1972). En su punto medio la uretra gira aproximadamente 35 grados hacia adelante, pero esta angulación puede variar desde 0 hasta 90 grados (véanse figs. 2-23, 2-25 y 2-28). **Este ángulo divide la uretra prostática en los segmentos proximal (preprostático) y distal (prostático) que están separados desde los puntos de vista funcional y anatómico** (McNeal, 1972, 1988). En el segmento proximal el músculo liso circular está engrosado para formar el esfínter uretral interno (preprostático) involuntario descrito antes. Pequeñas **glándulas periuretrales**, que carecen de músculo liso periglandular, **se extienden entre las fibras del músculo liso longitudinal para quedar encerradas por el esfínter preprostático.** Aunque estas glándulas constituyen menos

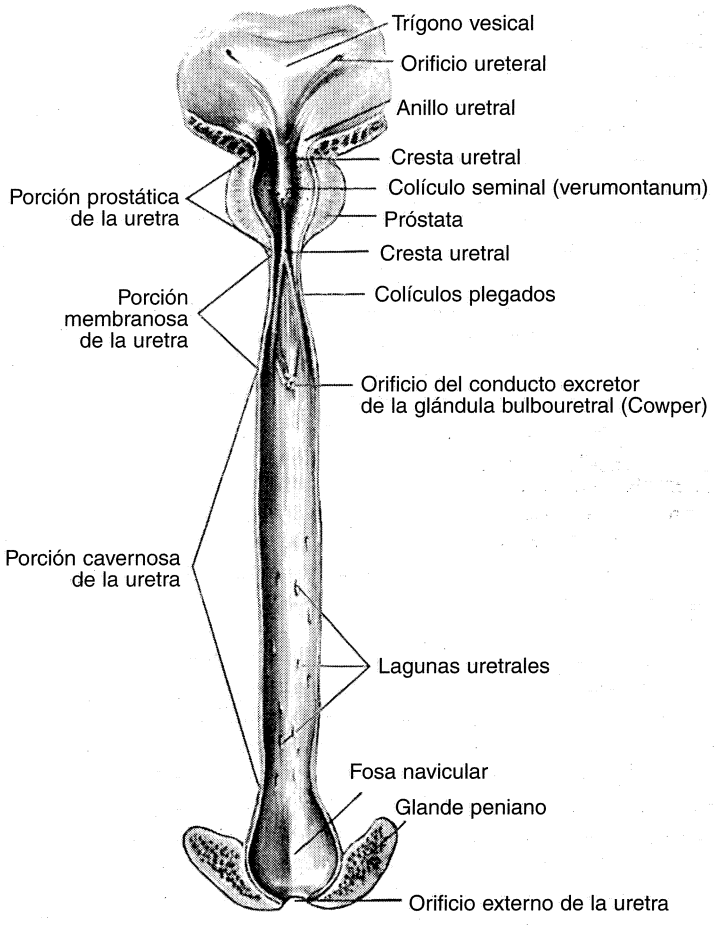


Fig. 2-27. Pared posterior de la uretra masculina. (Tomado de Anson BJ, McVay CB: Surgical anatomy, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1984, p. 883.)

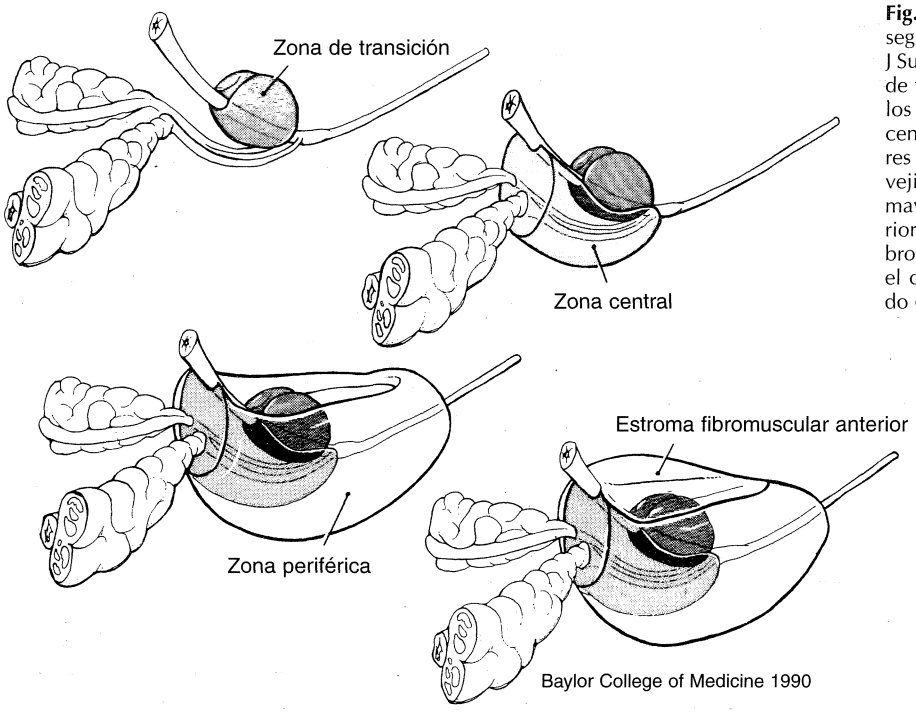


Fig. 2-28. Anatomía zonal de la próstata según fue descrita por J. E. McNeal (Am J Surg Pathol 1988;12:619-633.) La zona de transición rodea la uretra proximal a los conductos eyaculadores. La zona central rodea los conductos eyaculadores y se proyecta debajo de la base de la vejiga. La zona periférica constituye la mayor parte de las caras apical, posterior y lateral de la próstata. El estroma fibromuscular anterior se extiende desde el cuello vesical hasta el esfínter estriado de la uretra.

del 1% de los elementos secretores de la próstata, pueden contribuir de manera significativa al volumen prostático en los hombres de edad avanzada como uno de los sitios de origen de la hipertrofia prostática benigna.

Más allá del ángulo uretral todos los elementos glandulares principales de la próstata se abren en la uretra prostática. La cresta uretral se ensancha y protruye desde la pared posterior como el verumontanum (colículo seminal) (véase fig. 2-27). **El pequeño orificio similar a una hendidura del utrículo prostático se encuentra en el vértice del verumontanum** y puede visualizarse mediante cistoscopia. El utrículo es un remanente del conducto de Müller de 6 mm en forma de un pequeño saco que se proyecta hacia arriba y hacia atrás en la sustancia de la próstata; en los hombres con genitales ambiguos puede formar un gran divertículo que protruye desde la cara posterior de la próstata. **A cada lado del orificio utricular pueden hallarse los dos pequeños orificios de los conductos eyaculadores.** Los conductos eyaculadores se forman en la unión del conducto deferente y las vesículas seminales y entran en la base de la próstata en donde se fusionan con la vejiga. Estos conductos discurren casi 2 cm a través de la próstata en línea con la uretra prostática distal y están rodeados por músculo liso circular (fig. 2-28; véanse también figs. 2-23 y 2-25).

En general, **las glándulas de la próstata son tubuloalveolares con una ramificación relativamente simple y están revestidas por un epitelio cuboide o cilíndrico simple. Entre las células secretoras se encuentran células neuroendocrinas dispersas, cuya función se desconoce. Por debajo de las células epiteliales, células basales aplanadas revisten cada acino y se piensa que son células madre para el epitelio secretorio.** Cada acino está rodeado por una capa delgada de músculo liso y tejido conectivo del estroma.

Los elementos glandulares de la próstata se han dividido en zonas separadas, distinguidas por la ubicación de sus conductos en la uretra, por sus diferentes lesiones patológicas y, en algunos casos, por su origen embriológico (véase fig. 2-28). Estas zonas pueden verse claramente con ecografía transrectal. **En el ángulo que divide la uretra preprostática y la prostática se originan los conductos de la zona transicional y pasan por debajo del esfínter preprostático para discurrir sobre sus caras lateral y posterior.** Normalmente la zona de transición representa el 5 al 10% del tejido glandular de la próstata. Una banda fibromuscular separada de tejido separa la zona de transición del resto de los compartimientos glandulares y puede visualizarse en la ecografía transrectal de la próstata. **La zona de transición da origen por lo común a la hipertrofia prostática benigna,** que se expande hasta comprimir la banda fibromuscular en una cápsula quirúrgica observada en la enucleación de un adenoma. Se estima que el **20% de los adenocarcinomas de la próstata se originan en esta zona.**

Los conductos de la zona central se originan circunferencialmente alrededor de los orificios de los conductos eyaculadores. Esta zona constituye el 25% del tejido glandular de la próstata y se expande en forma de cono alrededor de los conductos eyaculadores hasta la base de la vejiga. Las glándulas son distintas desde los puntos de vista estructural e inmunohistoquímico de las glándulas prostáticas restantes (que se ramifican directamente del seno urogenital), lo que ha conducido a la sugerencia de que **tienen su origen en el conducto de Wolff** (McNeal, 1988). De acuerdo con esta sugerencia **solo el 1 al 5% de los adenocarcinomas se originan en la zona central**, aunque puede estar infiltrada por cánceres de zonas adyacentes.

La zona periférica constituye la mayor parte del tejido glandular prostático (70%) y cubre las caras pos-

terior y lateral de la glándula. Sus conductos drenan en el seno prostático a lo largo de la totalidad de la longitud de la uretra prostática (posesfinteriana). El 70% de los cánceres de próstata se originan en esta zona, que es la zona más afectada por la prostatitis crónica.

Hasta un tercio de la masa prostática puede atribuirse al **estroma fibromuscular anterior** no glandular. Esta región **normalmente se extiende desde el cuello vesical hasta el músculo del esfínter estriado**, aunque porciones considerables de ella pueden ser reemplazadas por tejido glandular en el agrandamiento adenomatoso de la próstata; se continúa directamente con la cápsula prostática, la fascia visceral anterior y la porción anterior del esfínter preprostático y está compuesta por elastina, colágeno y músculo liso y estriado. Pocas veces es invadida por un carcinoma.

Desde el punto de vista clínico a menudo se dice que la próstata tiene dos lóbulos laterales separados por un surco central que es palpable en el examen rectal y un lóbulo medio que puede proyectarse en la vejiga en los hombres de edad avanzada. Estos lóbulos no se corresponden con estructuras histológicamente definidas en la próstata normal pero suelen relacionarse con el agrandamiento patológico de la zona de transición lateralmente y las glándulas periuretrales centralmente.

Irrigación vascular

Más a menudo **la irrigación arterial de la próstata se origina en la arteria vesical inferior**. A medida que se aproxima a la glándula, la arteria (a menudo varias) se divide en dos ramas principales (fig. 2-29). **Las arterias uretrales penetran la unión vesicoprostática posterolateralmente y discurren hacia adentro, perpendiculares a la uretra.** Estas arterias se aproximan al cuello vesical en las posiciones de hora 1 a 5 y 7 a 11 y las ramas más grandes se localizan posteriormente. Luego ellas giran en sentido caudal, paralelas a la uretra, para irrigar la uretra, las glándulas periuretrales y la zona de transición. Por lo tanto, **en la hipertrofia prostática benigna estas arterias proporcionan la irrigación principal del adenoma** (Flocks, 1937). **Cuando estas glándulas son resecadas o enucleadas el sangrado más importante se encuentra por lo común en el cuello vesical, particularmente en las posiciones horarias 4 y 8.**

La arteria capsular es la segunda rama principal de la arteria prostática. Esta arteria da origen a algunas ramas pequeñas que pasan por delante para ramificarse sobre la cápsula prostática. **La mayor parte de esta arteria discurre posterolateral a la próstata con los nervios cavernosos (haces neurovasculares) y termina en el diafragma pelviano.** Las ramas capsulares perforan la próstata en ángulos rectos y siguen a las bandas reticulares de estroma para irrigar a los tejidos glandulares. El drenaje venoso de la próstata es abundante a través del plexo periprostático (véase fig. 2-17).

El drenaje linfático es fundamentalmente hacia los ganglios obturadores e ilíacos internos (véase fig. 2-18). Una pequeña porción del drenaje puede atravesar en principo el grupo presacro o, menos a menudo, los ganglios ilíacos externos.

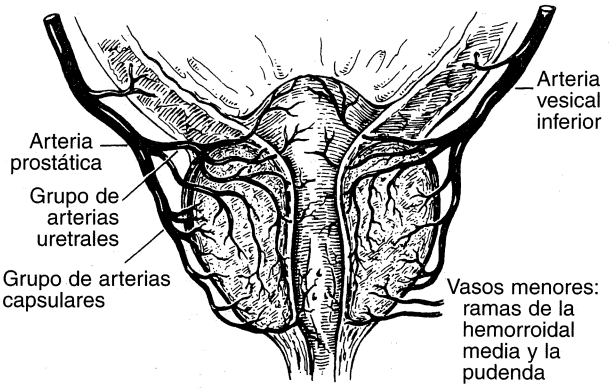


Fig. 2-29. Irrigación arterial de la próstata. (Adaptada de Flocks RH: J Urol 1937;37:527.)

Inervación

La inervación simpática y parasimpática proveniente del plexo pelviano discurre hasta la próstata a través de los nervios cavernosos. Los nervios siguen a las ramas de la arteria capsular para ramificarse en los elementos glandular y del estroma. **Los nervios parasimpáticos terminan en los acinos y promueven la secreción; las fibras parasimpáticas producen contracción del músculo liso de la cápsula y el estroma.** El bloqueo α_1-adrenérgico disminuye el tono del esfínter del estroma y preprostático y mejora las tasas de flujo urinario en los hombres afectados por una hipertrofia prostática benigna; esto demuestra que esta enfermedad afecta tanto la estroma como el epitelio. También se han observado neuronas peptidérgicas y que contienen óxido nítrico sintasa en la próstata y pueden afectar la relajación del músculo liso (Burnett, 1995). **Las neuronas aferentes de la próstata discurren a través de los plexos pelvianos hasta los centros espinales pelviano y toracolumbar.** Puede lograrse un bloqueo prostático instilando anestésicos locales en los plexos pelvianos.

Uretra membranosa

En su recorrido desde el vértice de la próstata hasta la membrana perineal, la uretra membranosa **se expande en un promedio de 2 a 2,5 cm** (intervalo 1,2 a 5 cm) (Myers, 1991). Ésta se encuentra rodeada por el músculo del esfínter uretral (externo) estriado, que a menudo se muestra en forma incorrecta como una lámina plana de músculo entre dos capas de fascia. **El esfínter estriado tiene en realidad una forma en anillo de sello, ancho en su base y se estrecha a medida que atraviesa el hiato urogenital del elevador del ano para unirse en el vértice de la próstata** (fig. 2-30; véanse también figs. 2-10 y 2-23). In utero este músculo forma un tubo de orientación vertical que se extiende desde la membrana perineal hasta el cuello vesical (Oelrich, 1980). A medida que la próstata crece las porciones posterior y lateral de este músculo se atrofian, aunque las fibras transversas persisten sobre la totalidad de la próstata anterior hasta la vida adulta. En el vértice de la próstata las fibras circula-

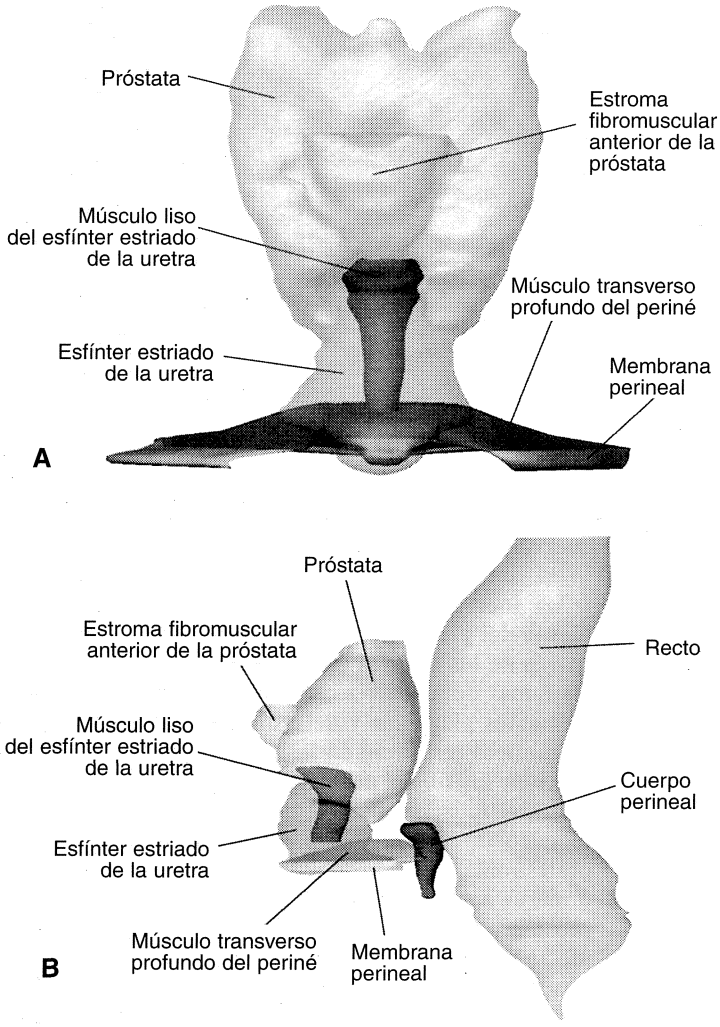


Fig. 2-30. Estructura del músculo del esfínter estriado de la uretra masculina. **A.** La proyección anterior muestra la forma cónica del esfínter y el músculo liso del esfínter. **B.** Vista lateralmente la pared anterior del esfínter tiene casi el doble de longitud que la pared posterior, aunque ambas tienen un espesor comparable. (Tomado de Brooks JD, Chao W-M, Kerr J: J Urol 1998;159:871.)

res rodean a la uretra y se adelgazan posteriormente para insertarse en un rafe fibroso. Distalmente las fibras no se reúnen por detrás; en cambio, adquieren una forma de Ω a medida que se abren en abanico lateralmente sobre la membrana perineal. En toda su longitud la porción posterior del esfínter estriado se inserta en el cuerpo perineal. Cuando el esfínter se contrae, las paredes de la uretra son traccionadas hacia atrás hacia el cuerpo perineal (Strasser y col., 1998). A diferencia del elevador del ano **el esfínter consiste solo en fibras finas de tipo I (de contracción lenta), ricas en miosina ATPasa estable en ácido, que parecen diseñadas para la contracción tónica.** Las miofibrillas están rodeadas por abundante tejido conectivo que se fusiona con las estructuras de sostén adyacentes.

El esfínter estriado se relaciona por delante con el complejo de la vena dorsal (que puede invadir su porción anterior con la edad) y lateralmente con el elevador del ano. **El tejido conectivo desde la profundidad dentro de las paredes lateral y anterior se inserta en los ligamentos puboprostáticos por detrás y en el ligamento suspensorio del pene por delante para formar un cabestrillo de tejido fibroso que suspende la uretra del pubis** (Steiner, 1994). Un mecanismo suspensorio similar se encuentra en el uretra femenina (véase más adelante la explicación y fig. 2-34). Dos **glándulas bulbouretrales se ubican por encima de la membrana perineal y están cubiertas por la ancha base del músculo del esfínter**. Durante la excitación sexual estas glándulas secretan moco claro en la uretra bulbar.

El esfínter estriado se corresponde con la ubicación de la presión de cierre uretral pico y es responsable de la continencia después de la prostatectomía. Los componentes involucrados en la generación de esta presión de cierre son 1) el epitelio cilíndrico seudoestratificado, que se contrae en pliegues radiales cuando se aproxima para ocluir la luz, 2) la submucosa, rica en vasos sanguíneos y tejido conectivo blando y que contribuye a sellar la uretra (Raz y col., 1972), 3) el músculo liso uretral longitudinal y circular (componente intrínseco del esfínter externo), 4) el esfínter estriado y 5) el componente puboretral del elevador del ano.

La disección macroscópica y las técnicas de exploración axonal retrógrada han confirmado que el esfínter estriado es inervado por el nervio pudendo (Tanagho y col., 1982). Sin embargo, durante mucho tiempo los urólogos se han preguntado por qué la sección del nervio pudendo no produce supresión de la actividad esfinteriana. Lawson (1974) y Zvarra y col. (1994) identificaron **una segunda fuente de inervación somática del esfínter: una**

rama del plexo sacro que discurre sobre la superficie pelviana del elevador del ano (véase fig. 2-20). La lesión de este nervio en la prostatectomía radical puede contribuir a la incontinencia urinaria posoperatoria (Hollabaugh y col., 1997). **La inervación autonómica del músculo liso intrínseco de la uretra membranosa es probable que provenga de los nervios cavernosos** cuando pasan cerca, aunque la sección de estos nervios no afectaría de manera significativa la continencia urinaria (Steiner y col., 1991). Las fibras aferentes del esfínter estriado no han sido definidas pero es seguro que desempeñan papeles funcionales interesantes e importantes porque este músculo carece de husos musculares propioceptivos (Gosling y col., 1981).

Conducto deferente y vesículas seminales

A medida que nace de la cola del epidídimo el conducto deferente se vuelve tortuoso por 2 a 3 cm (véase fig. 2-43). **El deferente discurre por detrás de los vasos del cordón** y a través del conducto inguinal e ingresa en la pelvis junto a los vasos epigástricos inferiores (véase fig. 2-7); en el anillo interno se separa de los vasos testiculares y pasa por dentro de todas las estructuras de la pared lateral de la pelvis para alcanzar la base de la próstata posteriormente (véanse figs. 2-7, 2-13 y 2-15). **El conducto terminal es dilatado y tortuoso (ampolla)** y es capaz de almacenar espermatozoides. El deferente tiene una pared gruesa de músculo liso longitudinal externo y circular interno y está revestido por epitelio cilíndrico seudoestratificado con estereocilios inmóviles.

La vesícula seminal es una evaginación lateral del conducto, de alrededor de 5 cm de longitud, con una capacidad de 3 a 4 mL (véanse figs. 2-8 y 2-28); a pesar de su nombre no almacena espermatozoides, pero contribuye a la mayor parte del líquido de la eyaculación. La vesícula seminal comprende un tubo retorcido único con varias evaginaciones que está revestido por epitelio cilíndrico con células caliciformes. El tubo está encerrado en una capa delgada de músculo liso y es mantenido en su configuración retorcida por una adventicia laxa.

La vesícula seminal y la ampolla del conducto se ubican detrás de la vejiga. El uréter entra en la vejiga por dentro del extremo de la vesícula seminal. Cuando éstas se unen para formar el conducto eyaculador su cápsula de músculo liso se fusiona con la cápsula prostática en su base. **La fascia de Denonvilliers o, en ocasiones, el fondo de saco rectovesical del peritoneo, separa estas estructuras del recto** (véase fig. 2-23). A menos que estén afectadas por un proceso patológico estas estructuras no son palpables en el examen rectal.

La irrigación de ambas estructuras proviene de la arteria vesiculodeferencial, rama de la arteria vesical superior. Esta arteria irriga al conducto en toda su longitud y luego pasa hacia la superficie anterior de la vesícula seminal cerca de su extremo. La irrigación arterial adicional puede provenir de la arteria vesical inferior. El deferente pelviano y la vesícula seminal drenan en el plexo venoso pelviano. El drenaje linfático pasa hacia los ganglios ilíacos externos e internos (véase fig. 2-18). **La inervación nace del plexo pelviano y los principales eferentes excitatorios provienen de los nervios hipogástricos (simpáticos)** (Kolbeck y Steers, 1993).

Vísceras pelvianas femeninas

El útero mide $8 \times 6 \times 4$ cm en una mujer normal y está compuesto sobre todo por músculo liso denso (fig. 2-31); **tiene un cuello estrechado, el cuello uterino, que se abre a través de la pared vaginal anterior y un cuerpo ancho que es coronado por un fondo redondeado**; como se explicó antes, se ubica por delante del recto y por encima de la cúpula de la vejiga; su impresión puede apreciarse mediante cistoscopia (figs. 2-32 y 2-33). **Las trompas de Falopio se extienden lateralmente desde la unión del cuerpo y el fondo y están envueltas por hojas de perito-**

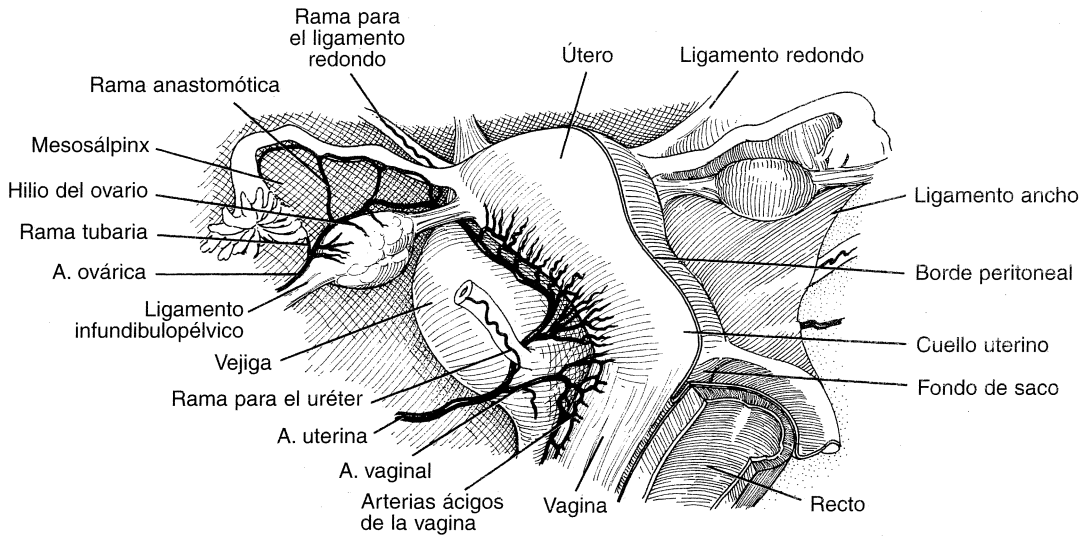


Fig. 2-31. Genitales internos femeninos desde atrás. El uréter pasa por debajo de la arteria uterina. (Tomado de Hinman F Jr: Atlas of Urosurgical Anatomy. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 402.)

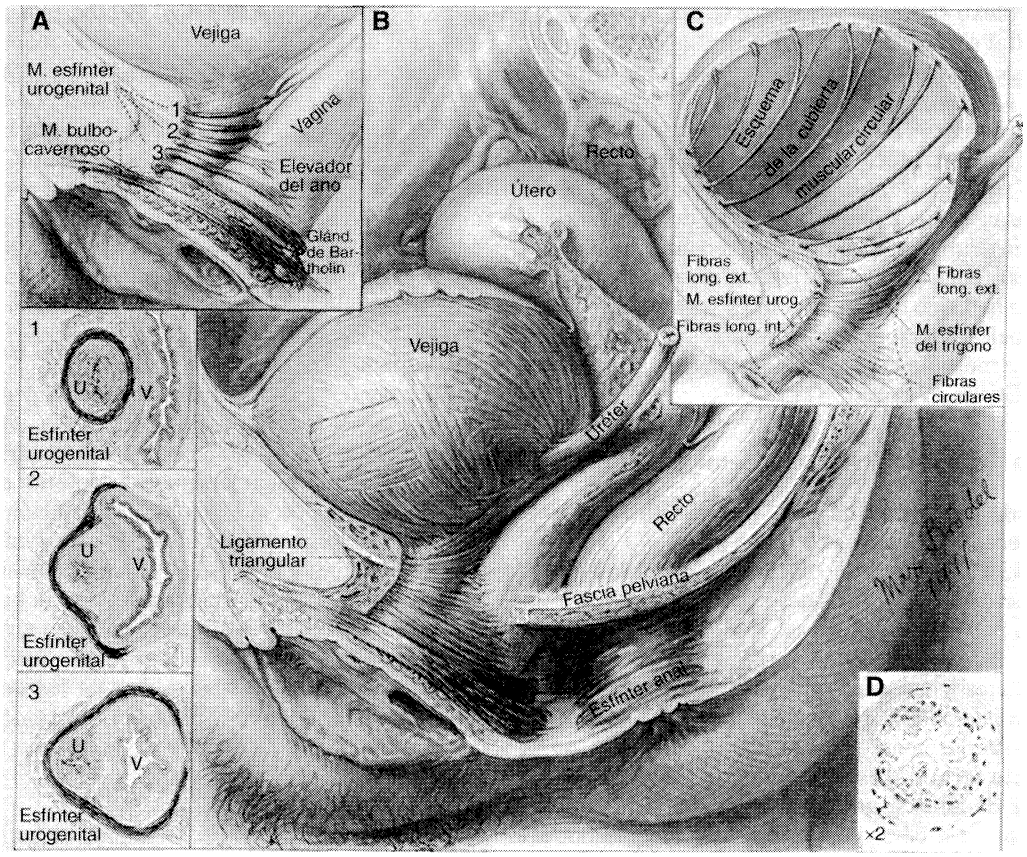


Fig. 2-32. Vejiga y músculo del esfínter uretral estriado femeninos. **A**, diafragma del músculo del esfínter estriado de la uretra que muestra la disposición de las fibras musculares. *1*, el tercio proximal del esfínter rodea la uretra totalmente. *2*, los haces medios rodean la uretra por delante y pasan por fuera de las caras laterales para mezclarse con la pared vaginal (compresor de la uretra). *3*, la porción distal rodea la uretra y la vagina en conjunto y se ha denominado esfínter uretrovaginal. El bulbocavernoso también actúa como un esfínter alrededor del vestíbulo vaginal. **B**, esfínter uretral en su totalidad. Se muestra la relación de las vísceras pelvianas. También se muestran las fibras del detrusor que se entrelazan. **C**, músculo detrusor longitudinal externo posterolateral que forma un asa alrededor del cuello vesical. Las fibras del músculo liso longitudinal interno discurren en la longitud de la uretra, en la profundidad del esfínter estriado. **D**, corte transversal de la uretra que muestra la gruesa lámina propia altamente vascularizada y la mucosa plegada, que actúan sellando la uretra. El músculo liso longitudinal rodea la lámina propia. (Tomado de Brödel Archives, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore.)

neo denominadas ligamentos anchos (véanse figs. 2-13 y 2-31). A medida que se extienden hasta las paredes laterales de la pelvis las trompas de Falopio se angulan hacia arriba y hacia atrás para abrirse posteromedialmente. **Las trompas están divididas en cuatro segmentos: porción uterina, istmo, ampolla e infundíbulo, que es coronado por las fimbrias.** El ovario descansa por detrás del codo de la trompa y es sostenido por su propio repliegue peritoneal, el mesoovario. El uréter puede hallarse directamente por detrás del ovario, cubierto por el peritoneo pelviano. El ligamento infundibulopélvico, ya mencionado, suspende al ovario y a la trompa de Falopio de la pared lateral de la pelvis y transmite los vasos ováricos a ambas estructuras. El ligamento redondo del ovario pasa medialmente a través del ligamento ancho para fijar el ovario a la pared lateral del útero. Por debajo de su punto de inserción **el ligamento redondo del útero pasa lateralmente, en las hojas del ligamento ancho, para salir a través del conducto inguinal y fijarse a la almohadilla adiposa de los labios** (véanse figs. 2-13 y 2-31).

La arteria uterina cruza por delante del uréter y discurre en los ligamentos ancho y cardinal para irrigar la vagina proximal, el útero y los dos tercios mediales de la trompa de Falopio (véase fig. 2-31). **Se le une un rico plexo de venas uterinas que conectan libremente con las venas ováricas.** Los nervios provenientes de este plexo discurren hasta las vísceras pelvianas femeninas a través de los ligamentos cardinal y uterosacro en compañía de los vasos; por lo tanto, después de la histerectomía la vejiga puede volverse neurogénica.

La vagina se extiende hacia adentro desde el vestíbulo en un ángulo de 45 grados y se vuelve horizontal por encima de la lámina elevadora (véase fig. 2-33); está revestida por epitelio pavimentoso no queratinizado reforzado por una gruesa lámina propia bien vascularizada; se encuentra rodeada por un revestimiento de músculo liso de capas circular interna y longitudinal externa más fuerte. **En el corte transversal la vagina tiene forma de H** (fig. 2-34) **como resultado de las firmes inserciones de su pared anterior al elevador del ano en el arco tendinoso de la fascia pelviana y de su pared posterior al tabique rectovaginal.** La pared vaginal anterior está perforada por el cuello uterino proximalmente. Las fosas poco profundas alrededor del cuello uterino se de-

nominan *fondos de saco anterior, lateral* y *posterior*. Dado que el vértice de la vagina se encuentra cubierto por el peritoneo del fondo de saco rectouterino se puede acceder a la cavidad peritoneal a través del fondo de saco posterior (véase fig. 2-33).

Inmediatamente por delante del cuello uterino la base de la vejiga descansa sobre la pared vaginal. Las fibras de músculo liso fijan la pared vesical posterior y la base al cuello uterino y la vagina (véase fig. 2-33). La sección de estas fibras permite el acceso posterior al **espacio vesicovaginal**. Este espacio se extiende distalmente hasta el tercio proximal de la uretra (en donde se fusionan la uretra y la vagina) y se halla limitado a cada lado por los ligamentos laterales de la vejiga. Es posible acceder a él por vía transvaginal a través de una incisión en la pared vaginal anterior por delante del cuello uterino. **La incisión de la pared vaginal anterior a cada lado de la uretra conduce al espacio retropúbico** (véase fig. 2-12). Las hojas resistentes de la fascia endopelviana visceral se palpan medialmente y deben incluirse en todos los procedimientos de suspensión uretral transvaginal (Mostwin, 1991).

La vagina se encuentra separada del recto por el tabique rectovaginal (véase fig. 2-33) y los rectoceles son el resultado de una pérdida de integridad de este tabique. En la profundidad de este tabique se ubica un segundo espacio potencial, el **espacio rectovaginal**. El intestino puede herniarse en este espacio para formar un enterocele. Sobre sus superficies laterales la vagina se relaciona con el elevador del ano. Cerca del vestíbulo las fibras del elevador del ano se mezclan y fusionan con la muscular vaginal. Los vasos y los nervios vaginales se ubican sobre la superficie anterolateral de la vagina en la profundidad del arco tendinoso de la fascia pelviana.

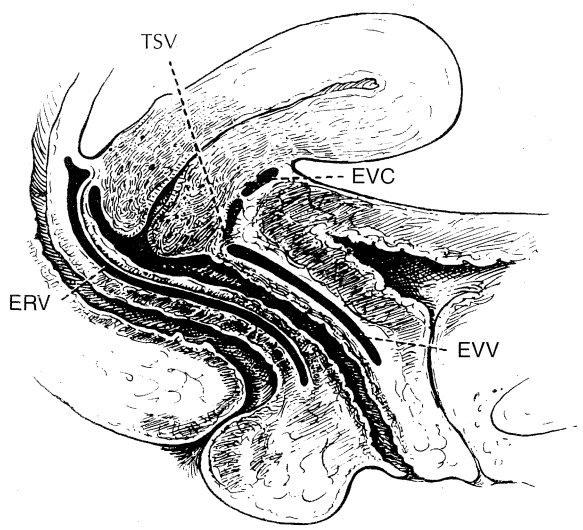


Fig. 2-33. Corte sagital mediano de la pelvis femenina que muestra los espacios potenciales entre los órganos pelvianos. Los dos tercios posteriores de la vagina se ubican casi horizontales y descansan con el cuello uterino sobre el recto, el cual a su vez está sostenido por la porción posterior del elevador del ano (la lámina elevadora, que no se muestra). ERV, espacio rectovaginal; la pared anterior está formada por la fascia rectovaginal (Denonvillier); TSV, tabique supravaginal, la fusión entre la vejiga y el cuello uterino; EVV, espacio vesicovaginal; EVC, espacio vesicocervical. (Tomado de Nichols DH, Randall CL: Vaginal Surgery, 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989, p. 34.)

Uretra femenina

En promedio la uretra femenina atraviesa 4 cm desde el cuello vesical hasta el vestíbulo vaginal; su revestimiento cambia en forma gradual de epitelio transicional a escamoso estratificado no queratinizado. Muchas glándulas mucosas pequeñas se abren en la uretra y a veces dan origen a los divertículos uretrales. Distalmente estas glándulas se agrupan a cada lado de la uretra (glándulas de Skene) y se vacían a través de dos pequeños conductos a cada lado del meato uretral externo. Una gruesa submucosa ricamente vascular sostiene el epitelio y las glándulas uretrales (véase fig. 2-32). **En conjunto la mucosa y la submucosa forman un panículo que contribuye de manera significativa a la**

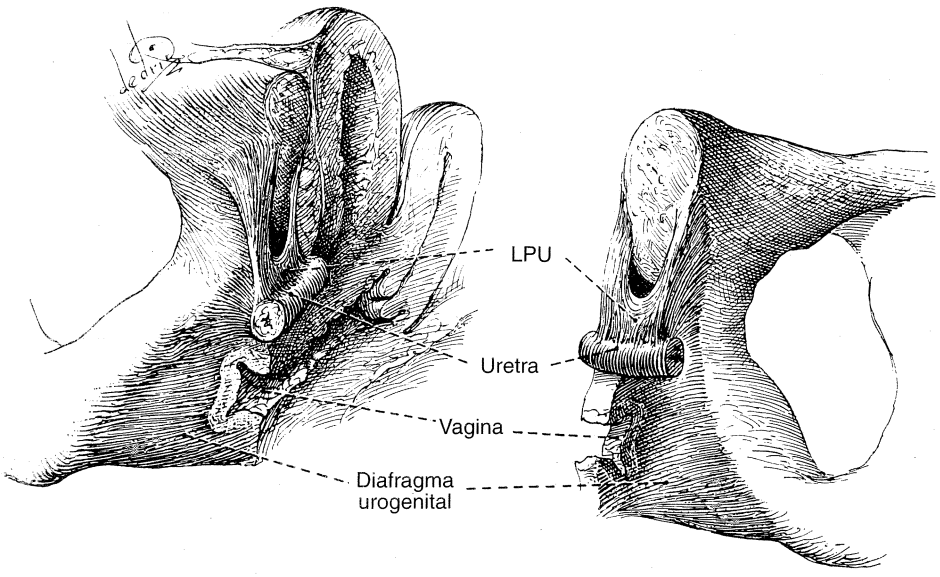


Fig. 2-34. Mecanismo suspensorio uretral. El ligamento pubouretral (LPU) está compuesto por una porción anterior (ligamento suspensorio del clítoris), una porción posterior (ligamento pubouretral de la fascia endopelviana) y una porción intermedia que une los otros dos. (Tomado de Miley PS, Nichols DH: Anat Rec 1971;170:283.)

presión de cierre de la uretra (Raz y col., 1972). **Estas capas son estrógeno-dependientes**; en la menopausia pueden atrofiarse, lo que lleva a la incontinencia de esfuerzo. Una capa relativamente gruesa de músculo liso longitudinal interno continúa desde la vejiga hasta el meato externo para insertarse en el tejido graso y fibroso periuretral. En contraste con la uretra proximal masculina no es posible identificar ningún esfínter de músculo liso circular. Una capa bastante delgada de músculo liso circular envuelve las fibras longitudinales en toda la longitud de la uretra. **Se cree que el músculo liso longitudinal de la uretra se contrae coordinadamente con el detrusor durante la micción para acortar y ensanchar la uretra** (Gosling, 1979).

El músculo del esfínter uretral estriado reviste los dos tercios distales de la uretra femenina (Oelrich, 1983); **está compuesto exclusivamente por delicadas fibras de tipo I (de contracción lenta)** rodeadas por abundante colágeno. Proximalmente este músculo forma un anillo completo alrededor de la uretra que se corresponde con la zona de máxima presión de cierre uretral (véase fig. 2-32). Más abajo por la uretra las fibras no se reúnen posteriormente sino que continúan por fuera de los lados de la uretra hacia la pared anterior y lateral de la vagina. La contracción de estas fibras (el compresor de la uretra) cierra la uretra contra la pared vaginal anterior fija. Cerca del vestíbulo las fibras rodean por completo la uretra y la vagina para formar un esfínter uretrovaginal. La contracción de este grupo muscular, junto con el bulboesponjoso, tensa el hiato urogenital.

El ligamento suspensorio del clítoris (ligamento uretral anterior) y los ligamentos puboуretrales (ligamentos uretrales posteriores) forman un cabestrillo que suspende la uretra por debajo del pubis (véanse figs. 2-12 y 2-34) (Zacharin, 1963). El músculo del esfínter uretral estriado recibe doble inervación somática, al igual que en el hombre, de los nervios somáticos pudendos y pelvianos (Borirakchanyavat y col., 1997). En la uretra femenina se observa poca inervación somática. Se observan fibras colinérgicas parasimpáticas en todo el músculo liso. **Los nervios somáticos y autonómicos para la uretra discurren sobre las paredes laterales de la vagina cerca de la uretra. Durante la cirugía transvaginal para la incontinencia debe efectuarse una incisión lateralmente en la pared vaginal anterior para evitar estos nervios e impedir una incontinencia urinaria de tipo III** (Ball y col., 1997).

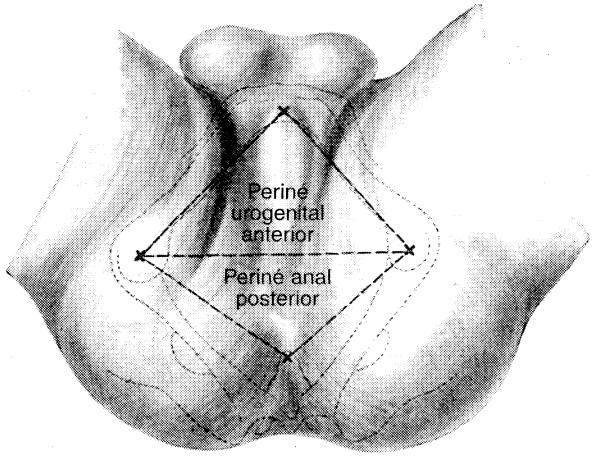


Fig. 2-35. Periné masculino. (Tomado de Anson BJ, McVay CB: Surgical anatomy, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1984, p. 893.)

Soporte pelviano femenino

Los músculos y las fascias pelvianas cooperan para prevenir el prolapso de los órganos urogenitales a través del hiato. **Se reconocen tres elementos de soporte funcionales: 1) los músculos puboviscerales y perineales, que forman un esfínter alrededor del hiato urogenital** (véase fig. 2-32), **2) la lámina placa elevadora**, que actúa como una repisa horizontal por debajo de la vejiga, el cuello uterino, la vagina posterior y el recto (véase fig. 2-33) y **3) los ligamentos cardinal y uterosacro, que fijan las vísceras pelvianas sobre la placa elevadora** (Zacharin, 1985; Mostwin, 1991; DeLancey, 1993). Los músculos pelvianos se contraen tónicamente para contrarrestar las fuerzas gravitacionales. En respuesta al estrés se contrae el elevador del ano, lo que cierra el hiato urogenital y aumenta la longitud anteroposterior de la lámina elevadora. El aumento de la presión intraabdominal fuerza las vísceras pelvianas hacia abajo contra la lámina elevadora fija, que cierra la vagina como una válvula de solapa.

Los músculos pelvianos y perineales desempeñan el máximo papel en el soporte pelviano. El daño al cuerpo perineal durante el parto destruye el esfínter urogenital, agranda el hiato urogenital y erosiona la lámina elevadora. El envejecimiento y el traumatismo del parto desnerva parcialmente y debilita el elevador del ano (Snooks y col., 1985). Con la pérdida de soporte muscular las fuerzas intraabdominales presionan directamente sobre las fascias pelvianas; con el tiempo se desgarran o se estiran. **Los procedimientos para corregir el prolapso pelviano o la incontinencia urinaria que se basan solo en estas fascias pueden tener éxito al comienzo pero no tienen buen resultado con el tiempo** (Trockman y col., 1995). La reparación de un solo defecto pelviano (p. ej., un cistocele) puede desenmascarar otro (enterocele, rectocele); por lo tanto, **la reparación exitosa del prolapso pelviano debe tratar todos los componentes del soporte anatómico** (Zacharin, 1985; DeLancey, 1993).

PERINÉ

El periné se ubica entre el pubis, los muslos y las nalgas y está limitado por arriba por el elevador del ano. Visto desde abajo, la sínfisis del pubis, las tuberosidades isquiáticas y el cóccix dan forma de diamante al periné; el ramo isquiopúbico inferior y los ligamentos sacrotuberosos forman sus paredes ósea y ligamentaria (figs. 2-35 y 2-36). Una línea trazada a través de las tuberosidades isquiáticas divide el periné en un triángulo anal y otro urogenital.

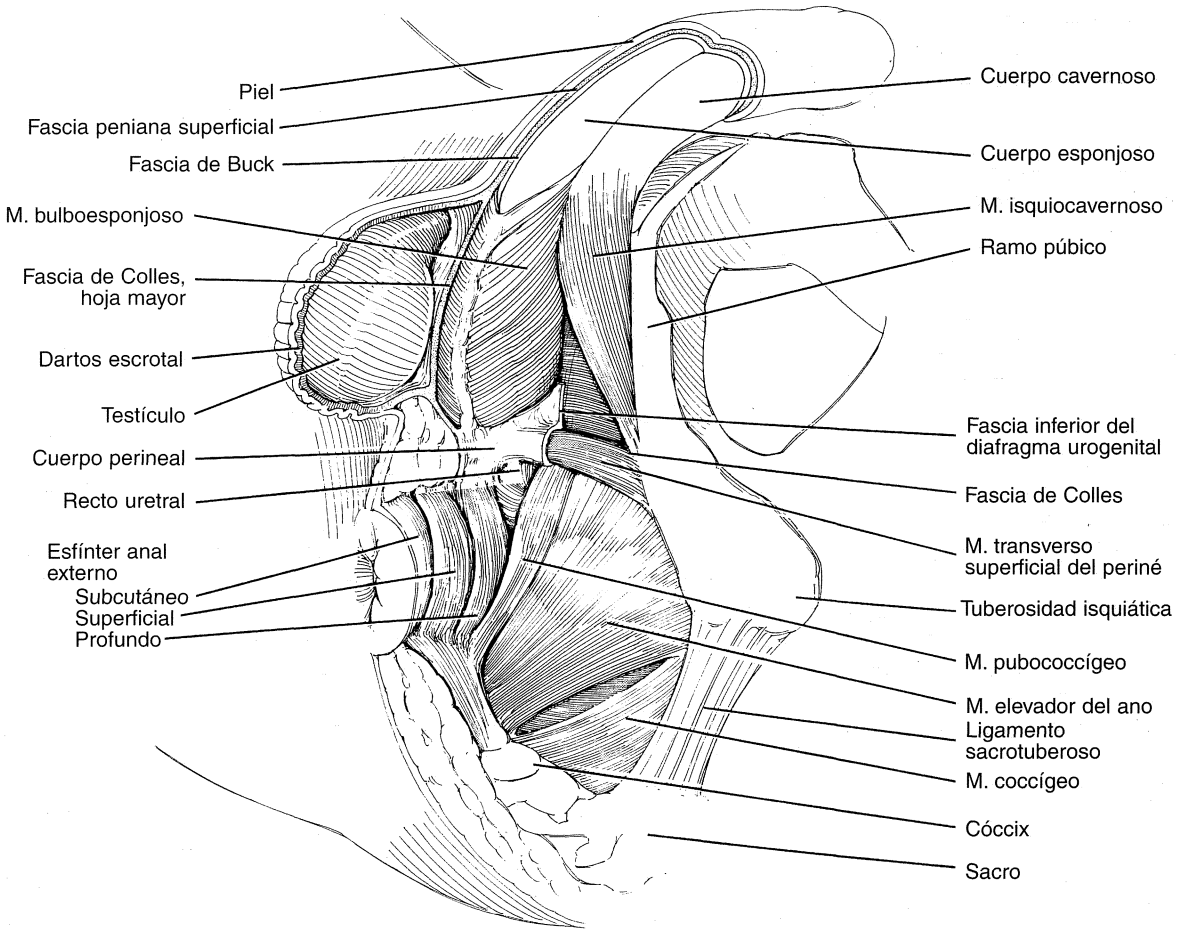


Fig. 2-36. Músculos y fascias superficiales del periné masculino. (Tomado de Hinman F JR: Atlas of Urosurgical Anatomy. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 219.)

Triángulo anal

En el vértice de la próstata el recto gira aproximadamente 90 grados hacia atrás y abajo para convertirse en el ano (véanse figs. 2-10 y 2-30). Atraviesa 4 cm para alcanzar la piel cerca del centro del triángulo anal. La grasa subcutánea que rodea el ano se continúa con la del triángulo urogenital, las nalgas y el muslo medial. Por fuera, **la grasa llena la fosa isquiorrectal, un espacio limitado por el elevador del ano medialmente, y el obturador interno y el ligamento sacrotuberoso lateralmente** (véase fig. 2-14). **Por delante este espacio se extiende en un receso por encima del diafragma urogenital; por detrás se continúa con el estrato intermedio de la pelvis a través de los forámenes ciáticos.** A través de esta continuidad las infecciones pueden extenderse entre el periné y la cavidad pelviana.

El esfínter anal se divide en los componentes interno y externo. **El esfínter interno representa un engrosamiento de la capa de músculo liso circular interna del recto.** El músculo liso longitudinal externo se adelgaza más allá del rectouretral y se funde con el esfínter externo, aunque algunas fibras se insertan en la piel que rodea el ano (corrugador de la piel del ano) para darle un aspecto fruncido. **El esfínter externo rodea al interno y se divide en las porciones subcutánea, superficial y profunda.** La porción subcutánea se fija al cuerpo perineal mediante fibras colagenosas y musculares que son más gruesas superficialmente y se denominan *tendón central del periné.* El esfínter superficial se fija al cuerpo perineal y el cóccix. En la inflexión posterior del recto el esfínter profundo se mezcla con el cabestrillo puborrectal del elevador del ano. En este nivel puede palparse una banda firme en el examen rectal y corresponde al esfínter interno y externo. La sección de esta banda muscular conduce a la incontinencia fecal. Es posible acceder a la próstata por delante del esfínter seccionando el tendón central y las inserciones esfinterianas hasta el periné (procedimiento de Young) o siguiendo la pared rectal anterior por debajo del esfínter anal externo (procedimiento de Belt).

Triángulo urogenital masculino

El diafragma urogenital forma un puente sobre la totalidad del triángulo urogenital. El escroto es dependiente de la cara anterior del triángulo urogenital; en la cara posterior la piel y la grasa subcutánea cubren la fascia de Colles. **La membrana perineal y las inserciones posterior y lateral de la fascia de Colles limitan un es-**

pacio potencial conocido como el fondo de saco superficial (véanse figs. 2-3, 2-14 y 2-36). **En este espacio los tres cuerpos eréctiles del pene tienen sus inserciones óseas y aponeuróticas (la raíz del pene). Los dos cuerpos cavernosos se fijan al ramo isquiopúbico inferior y a la membrana perineal y están rodeados por los músculos isquiocavernosos. El cuerpo esponjoso se dilata como el bulbo del pene y está fijo al centro de la membrana perineal; está rodeado por los músculos bulboesponjosos** que se originan en el cuerpo perineal y en un rafe tendinoso central y pasan alrededor del bulbo para fijarse a la membrana perineal y el dorso del pene. La contracción de los músculos isquiocavernoso y bulboesponjoso comprime los cuerpos eréctiles y potencia la erección peniana. Los músculos transversos del periné (superficial y profundo) discurren a lo largo del borde posterior de la membrana perineal y se cree que estabilizan el cuerpo perineal. En la profundidad de la membrana perineal descansa el esfínter uretral (explicado antes).

La irrigación de los triángulos anal y urogenital deriva en gran parte de los vasos pudendos internos (fig. 2-37). **Después de ingresar al periné a través del foramen ciático menor la arteria discurre en una vaina aponeurótica sobre la cara medial del obturador interno, el conducto pudendo (de Alcock);** al comienzo de su recorrido da tres o cuatro **ramas rectales inferiores** para el ano; su rama perineal perfora la fascia de Colles para irrigar los músculos del fondo de saco superficial y continúa hacia adelante para irrigar el dorso del escroto. La pudenda interna termina como la arteria peniana común (que se explicará).

Las venas pudendas internas comunican libremente con el complejo venoso dorsal al perforar el elevador del ano. Estos vasos comunicantes entran al plexo venoso pelviano sobre la superficie lateral de la próstata y constituyen una fuente frecuente y a menudo inesperada de sangrado durante la disección apical de la próstata. **Las venas rectales inferiores se anastomosan con las venas rectales media y superior y producen una conexión importante entre la circulación portal y sistémica.** La obstrucción del sistema venoso portal o sistémico puede producir el cortocircuito del drenaje venoso lateral a través del sistema portal, manifestado por hemorroides.

El nervio pudendo sigue los vasos en su recorrido a través del periné (véase fig. 2-37); **su primera rama, el nervio dorsal del pene, discurre por delante del tronco pudendo principal en el canal de Alcock.** Varias ramas rectales inferiores irrigan el músculo esfínter externo y proveen sensibilidad a la piel perianal. Las **ramas perineales** siguen la arteria perineal en el fondo de saco superficial para inervar los músculos isquiocavernoso, bulboesponjoso y transverso del periné. Algunas de estas ramas continúan hacia adelante para proporcionar sensibilidad al escroto posterior. Otras ramas perineales pasan la profundidad de la membrana perineal para inervar el elevador del ano y el esfínter uretral estriado.

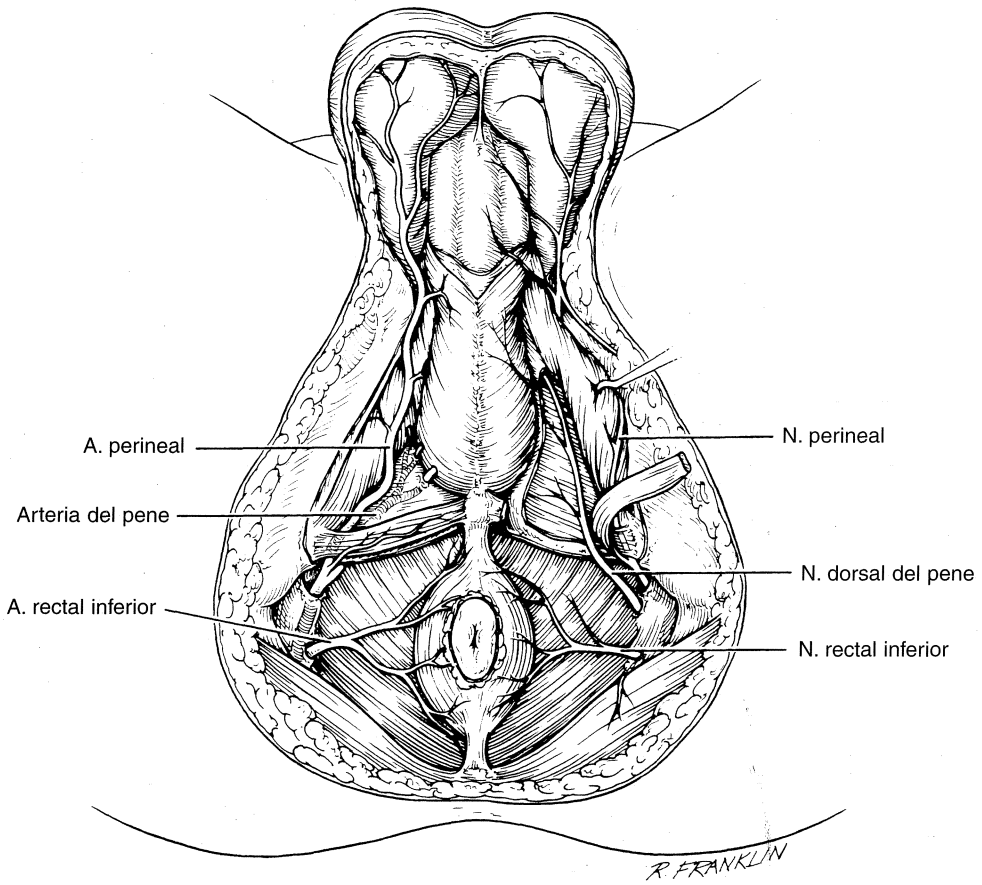


Fig. 2-37. Periné masculino que muestra la arteria pudenda interna y sus ramas a la izquierda y el nervio pudendo interno y sus ramas a la derecha.

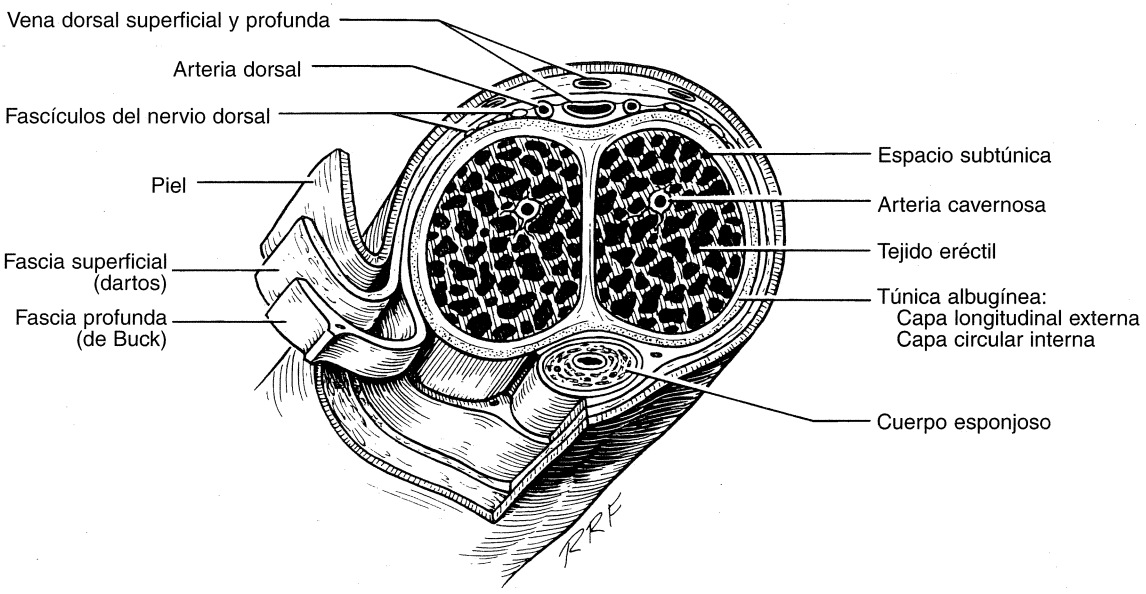


Fig. 2-38. Corte transversal del periné que muestra la relación entre los cuerpos eréctiles, la fascia del pene, los vasos y los nervios. (Tomado de Devine CJ Jr, Angermeier KW: AUA Update Series 1994;13[2]:10.)

Pene

Como se analizó, la raíz del pene está fija al periné dentro del fondo de saco superficial. **Los cuerpos cavernosos se unen por debajo del pubis (hilio peniano) para formar la porción principal del cuerpo del pene.** Éstos se encuentran separados por un tabique que se torna pectiniforme distalmente, de modo que sus espacios vasculares se comunican libremente; **están encerrados por la resistente túnica albugínea, que es predominantemente colagenosa** (fig. 2-38). Sus fibras longitudinales externas y circulares internas forman una malla ondulante cuando el pene está flácido y aparecen muy estiradas con la erección (Goldstein y col., 1982). **Los haces de músculo liso atraviesan los cuerpos eréctiles para formar los senos cavernosos revestidos de endotelio.** Estos senos proporcionan al tejido eréctil un aspecto esponjoso en el examen macroscópico.

Distal al bulbo, el cuerpo esponjoso se aguza y discurre sobre la cara inferior (vientre) de los cuerpos cavernosos y luego se expande para coronarlos como el glande peniano. La corona separa la base del glande de la base del pene. El cuerpo esponjoso es atravesado en toda su longitud por la uretra anterior, que comienza en la membrana perineal (véase fig. 2-27). **La uretra anterior está dilatada en sus segmentos bulbar y en el glande (fosa navicular) y es más estrecha en el meato externo**; proximalmente está revestida por epitelio cilíndrico estratificado y seudoestratificado, distalmente por epitelio escamoso estratificado. Pueden observarse glándulas secretantes de moco (de Littre) como pequeñas evaginaciones de la mucosa.

La fascia de Buck rodea a ambos cuerpos cavernosos dorsalmente y se divide para rodear al cuerpo esponjoso ventralmente (véase fig. 2-38). Las fibras elásticas y colagenosas de la vaina del recto se mezclan con la fascia de Buck y la rodean como el ligamento fundiforme del pene. Las fibras más profundas provenientes del pubis forman el ligamento suspensorio del pene. En el periné la fascia de Buck se fusiona con la túnica albugínea en la profundidad de los músculos de los cuerpos eréctiles (Uhlenhuth y col., 1949); distalmente se fusiona con la base del glande en la corona. El sangrado por un desgarro en los cuerpos cavernosos (p. ej., fractura del pene) habitualmente se ve contenido dentro de la fascia de Buck y la equimosis se limita al cuerpo del pene.

La piel del cuerpo del pene es sumamente elástica y carece de apéndices (pelo o elementos glandulares), salvo por las glándulas que producen esmegma en la base de la corona; está desprovista de grasa y es muy móvil debido a la inserción laxa de sus fibras a la fascia de Buck; distalmente se pliega sobre el glande como prepucio y se inserta con firmeza por debajo de la corona; **su irrigación es independiente de los cuerpos eréctiles y deriva de las ramas pudendas externas de los vasos femorales** (véase fig. 2-4). Estos vasos ingresan en la base del pene para discurrir en forma longitudinal en la fascia del dartos como una red ricamente anastomótica. Por lo tanto, la piel del pene puede movilizarse sobre un pedículo vascular, siendo el tejido ideal para la reconstrucción uretral. La piel del glande es inmóvil como resultado de su inserción directa en la delgada túnica albugínea subyacente.

La arteria peniana común continúa por el canal de Alcock, por encima de la membrana perineal, y termina en tres ramas para irrigar los cuerpos eréctiles (fig. 2-39). **La arteria bulbouretral** penetra la membrana perineal para ingresar en el cuerpo esponjoso desde arriba en su borde posterolateral. Puede ser difícil aislar y controlar esta arteria, grande y corta, durante la uretrectomía. Esta arteria irriga la uretra, el cuerpo esponjoso y el glande. La **arteria cavernosa** perfora el cuerpo cavernoso en el hilio del pene hasta cerca del centro de su tejido eréctil. Esta arteria proporciona las arterias recta y

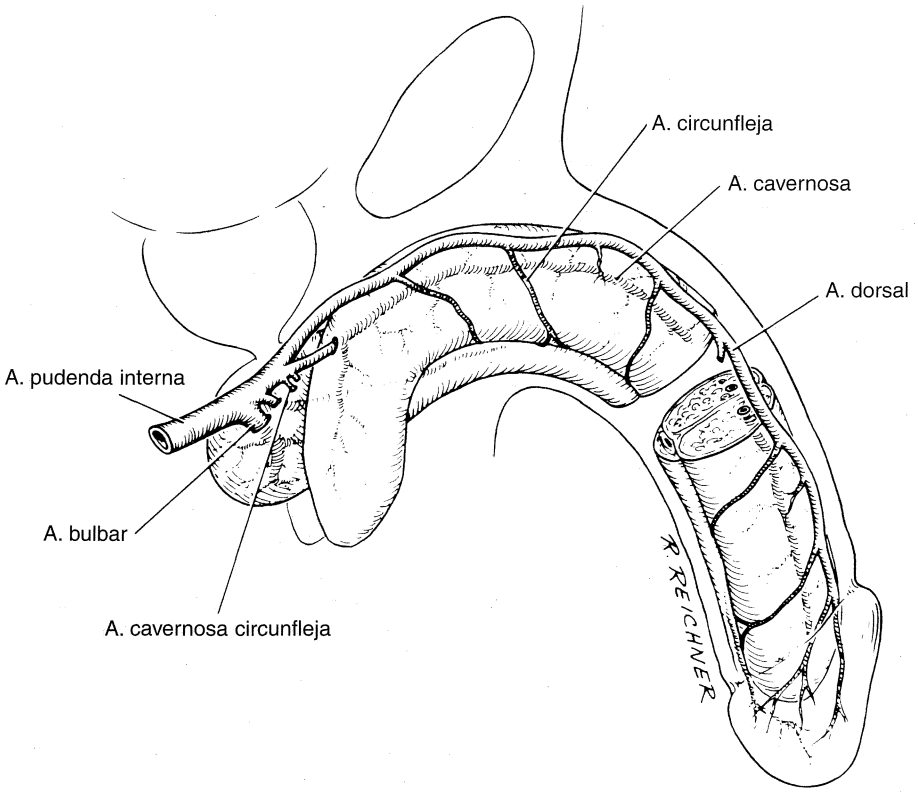


Fig. 2-39. Irrigación arterial del pene.

helicina para irrigar los senos cavernosos. **La arteria dorsal del pene** pasa entre el pilar del pene y el pubis para alcanzar la superficie dorsal de los cuerpos eréctiles; **discurre entre la vena dorsal y el nervio dorsal del pene y con ellos se fija a la cara inferior de la fascia de Buck** (véase fig. 2-41); mientras discurre hacia el glande da las ramas cavernosas y las ramas circunferenciales para el cuerpo esponjoso y la uretra. **La rica irrigación del cuerpo esponjoso permite la división segura de la uretra durante la reparación de estrecheces** (Devine y Angermeier, 1994).

El cirujano que contempla la posibilidad de revascularización del pene debe estar consciente de que **las arterias penianas son altamente variables en su ramificación, recorridos y anastomosis** (Bare y col., 1994). A menudo una única arteria cavernosa irriga ambos cuerpos eréctiles o se encuentra completamente ausente. Como alternativa, una **arteria pudenda accesoria** puede complementar o reemplazar por completo las ramas de la arteria peniana común (fig. 2-40). En general esta arteria nace de las arterias obturatriz o vesical inferior y discurre en posición anterolateral a la próstata o dentro de ella para alcanzar el pene en compañía de la vena dorsal. Esta arteria se ha identificado en 7 de 10 piezas cadavéricas (Breza y col., 1989) y se observó en el 4% de las prostatectomías radicales (Polascik y Walsh, 1995); su resección en la prostatectomía puede afectar de modo adverso la potencia posoperatoria (Droupy y col., 1999).

En la base del glande varios canales venosos coalescen para formar la vena dorsal del pene, que discurre en un surco entre los cuerpos y drena en el plexo preprostático (fig. 2-41). Las venas circunflejas se originan en el cuerpo esponjoso y pasan alrededor de los cuerpos cavernosos para reunirse con la vena dorsal profunda perpendicularmente. Ellas solo están presentes en los dos tercios distales del cuerpo del pene y suman 3 a 10. Se forman vénulas intermedias de los senos cavernosos pa-

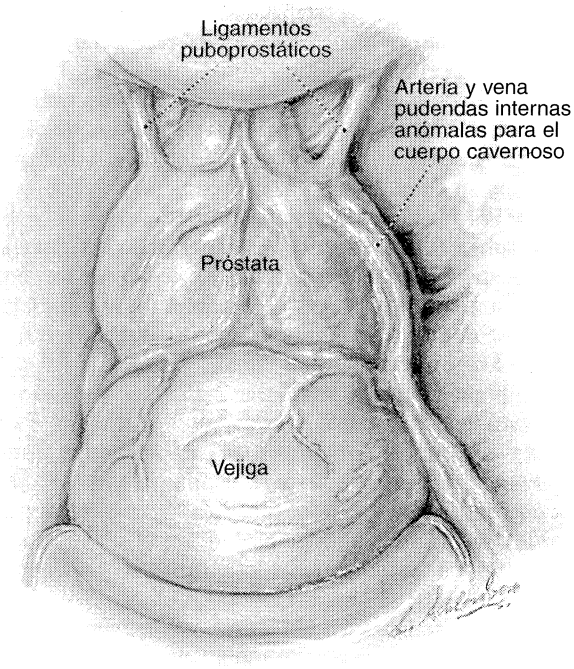


Fig. 2-40. Arterias pudendas accesorias como se ven en el espacio retropúbico. (Tomado de Polascik TJ, Walsh PC: J Urol 1995;153: 151.)

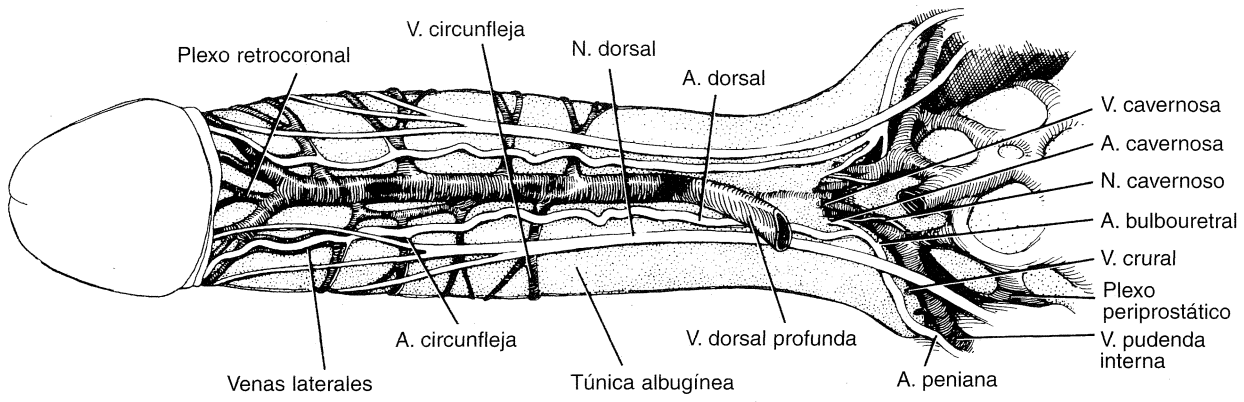


Fig. 2-41. Arterias, venas y nervios dorsales del pene. (Tomado de Hinman F Jr: Atlas of Urosurgical Anatomy. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 445.)

ra drenar en un plexo capilar por debajo de la túnica. Estos plexos dan origen a **venas emisarias**, que por lo común siguen un camino oblicuo entre las capas de la túnica y drenan en las venas circunflejas dorsolateralmente. Las venas emisarias en el tercio proximal del pene se unen sobre la superficie dorsomedial de los cuerpos cavernosos para formar dos a cinco **venas cavernosas**. En el hilio del pene estos vasos pasan entre los pilares y el bulbo y reciben ramas de cada uno de ellos y se unen a las venas pudendas internas. Se encuentran válvulas en las venas emisaria, cavernosa y dorsal profunda y pueden desbaratar los intentos de revascularización del pene mediante anastomosis arteriovenosas (Sohn, 1994).

Los nervios dorsales proporcionan inervación sensitiva al pene. Estos nervios siguen el recorrido de las arterias dorsales e inervan ricamente el glande (véase fig. 2-41). Pequeñas ramas del nervio perineal inervan el vientre del pene cerca de la uretra hasta el glande distalmente (Uchio y col., 1999). Estos nervios deben anestesiarse cuando se realiza un bloqueo peniano para entumecer el vientre del pene. Se ha descrito el recorrido de los **nervios cavernosos**; después de perforar los cuerpos se **ramifican en el tejido eréctil para proporcionar inervación simpática y parasimpática** desde el plexo pelviano. La estimulación simpática inhibe la erección. Los nervios parasimpáticos liberan acetilcolina, óxido nítrico y polipéptido intestinal vasoactivo, que producen la relajación del músculo liso de los cuerpos cavernosos y arterial necesaria para la erección (Burnett, 1995). Se cree que durante la erección las vénulas subtunicales son ocluidas al ser comprimidas contra la túnica albugínea no distensible. Se cree que la oclusión venosa insuficiente, sobre todo en los vasos que drenan en las venas dorsal profunda y cavernosa, produce impotencia vasculogénica.

Escroto

La piel del escroto está pigmentada, tiene pelo, está desprovista de grasa y es rica en glándulas sebáceas y sudoríparas. Esta piel varía de laxa y brillante a altamente plegada con **arrugas** transversas según el tono de su músculo liso subyacente. Un rafe en la línea media discurre desde el meato uretral hasta el ano y representa la línea de fusión de los tubérculos genitales. En la profundidad de este rafe el escroto es separado en dos compartimientos por un tabique.

La capa del dartos de músculo liso se continúa con la fascia de Colles, la fascia de Scarpa y la fascia de dartos del pene (véanse figs. 2-3 y 2-36). Los testículos se encuentran suspendidos por sus cordones en los compartimientos escrotales. **A medida que los testículos descienden, adquieren cubiertas de las capas de la pared abdominal, conocidas como las *fascias espermáticas*,** que forman parte de la pared escrotal (fig. 2-42). La **fascia espermática externa** deriva de la fascia oblicua externa y se mantiene firmemente fijada a los bordes del anillo externo. El **músculo y la fascia del cremáster** se originan en el músculo oblicuo interno y se fijan lateralmente al ligamento inguinal y la fascia del iliopsoas y medialmente al tubérculo del pubis. La **fascia espermática interna** es una continuación de la fascia transversalis. Las **túnicas vaginales parietal y visceral** rodean el testículo con un fondo de saco revestido con mesotelio y derivan del peritoneo; se continúan a nivel del borde posterolateral del testículo donde se halla su meso. Allí se fijan a la pared escrotal. El testículo también está fijado en su polo inferior por el gubernaculum. En ocasiones el gubernaculum y el mesenterio son deficientes y dejan al testículo sin fijación (deformidad en badajo de campana) lo que predisponen a la torsión del cordón.

La pared anterior del escroto es irrigada por los vasos pudendos externos y los nervios ilioinguinal y genitofemoral (véase fig. 2-4). **Los vasos y los nervios anteriores típicamente discurren paralelos a las arrugas y no cruzan el rafe; por lo tanto, las incisiones escrotales transversas o en el rafe de la línea media son más apropiadas. El dorso del escroto es inervado por las ramas escrotales posteriores de los vasos y los nervios perineales** (véase fig. 2-37). Además, el nervio cutáneo femoral posterior (S3) da una rama perineal para inervar el escroto y el periné (véase fig. 2-8). **En concordancia con su origen las fascias espermáticas tienen una irrigación (cremastérica, vasal, testicular) separada de aquella de la pared escrotal.** En general la gangrena de Fournier no involucra estas estructuras y pueden respetarse durante el desbridamiento.

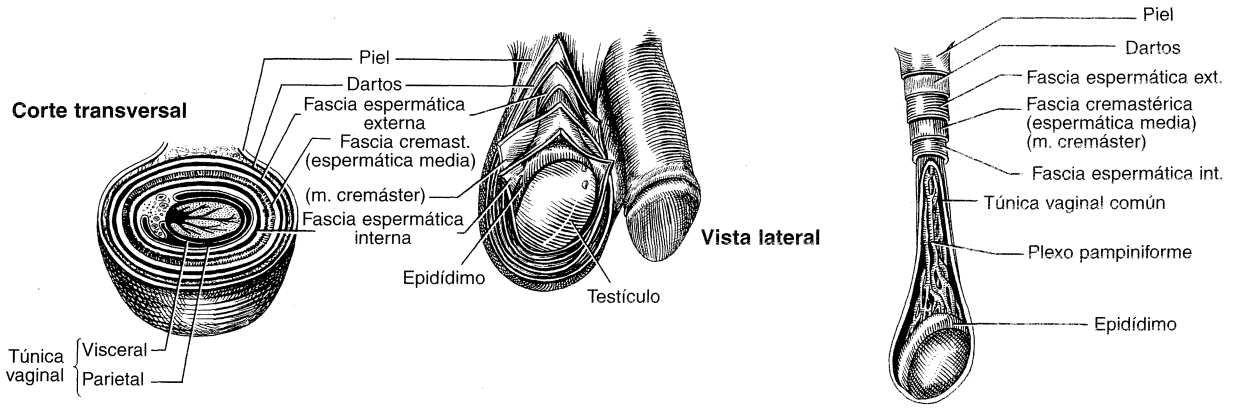


Fig. 2-42. Escroto y sus capas. (Tomado de Pansky B: Review of Gross Anatomy, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 1987, p. 483.)

Linfáticos perineales

El pene, el escroto y el periné drenan en los ganglios linfáticos inguinales. Estos ganglios pueden dividirse en un grupo superficial y otro profundo, que se encuentran separados por la fascia profunda del muslo (fascia lata). En relación a los vasos pudendo externo, epigástrico inferior superficial y circunflejo ilíaco superficial los ganglios superficiales se ubican en la unión safenofemoral. A nivel del orificio safeno (fosa oval) en la fascia lata la vena safena mayor se une con la vena femoral y los ganglios superficiales se comunican con el grupo profundo. La mayor parte de los ganglios inguinales profundos se ubican por dentro de la vena femoral y envían sus eferentes a través del anillo femoral (por debajo del ligamento inguinal) para los ganglios ilíaco externo y obturador. Inmediatamente por fuera del anillo femoral se presenta en forma constante un ganglio grande (ganglio de Cloquet o de Rosenmuller).

Los linfáticos escrotales no atraviesan el rafe mediano y drenan en los ganglios linfáticos inguinales superficiales homolaterales. Los linfáticos del cuerpo del pene convergen sobre el dorso y luego se ramifican a ambos lados de la ingle. Los linfáticos del glande pasan a la profundidad de la fascia de Buck dorsalmente y drenan en los grupos superficial y profundo a ambos lados de la ingle. Los anatomistas han propuesto canales linfáticos directos desde el glande a los ganglios pelvianos, que saltan los ganglios inguinales; sin embargo, los estudios clínicos no han confirmado su existencia. Otros estudios han sugerido que todo el drenaje linfático pelviano pasa a través de los "ganglios centinelas", que se ubican por dentro de las venas epigástricas inferiores superficiales. Algunos estudios clínicos también han puesto en duda esta especulación (Catalona, 1988). La piel y la fascia perineal drenan en los ganglios superficiales; las estructuras del fondo de saco superficial probablemente drenen en los grupos superficial y profundo.

Testículos

Los testículos tienen 4 a 5 cm de longitud, 3 cm de ancho y 2,5 cm de profundidad y tienen un volumen de 30 mL; **están encerrados en una cápsula resistente que comprende 1) la túnica vaginal visceral, 2) la túnica albugínea, con elementos de colágeno y músculo liso, y 3) la túnica vascular.** El epidídimo se fija a la cara posterolateral del testículo. Por debajo de él la túnica albugínea se proyecta hacia adentro para formar el **mediastino testicular (cuerpo de Highmoro)**, el punto en el cual los vasos y los conductos atraviesan la cápsula testicular (fig. 2-43). Algunos tabiques se irradian desde el mediastino para fijarse a la superficie interna de la túnica albugínea y formar **200 a 300 lobulillos cónicos, cada uno de los cuales contiene uno o más túbulos seminíferos contorneados**. Cada túbulo tiene forma de U y presenta una longitud estirada de casi 1 mm. Las células intersticiales (de Leydig) se ubican en el tejido laxo que rodea a los túbulos y son responsables de la producción de testosterona. Hacia los vértices de los lobulillos los túbulos seminíferos se vuelven rectos (túbulos rectos) y entran al mediastino testicular para formar una red anastomótica de túbulos revestidos por epitelio aplanado. Esta red, conocida como **rete testis, forma 12 a 20 conductillos eferentes y pasa a la porción más grande del epidídimo, la cabeza**. Aquí los conductillos eferentes se agrandan, se tornan más contorneados y forman lobulillos cónicos. El conducto de cada lobulillo drena en un único conducto epididimario, que se enrolla dentro de la vaina fibrosa del epidídimo para formar su **cuerpo** y su **cola**. Si se estirara, cada conducto mediría, aproximadamente, 6 metros. A medida que el conducto se aproxima a la cola se torna más grueso y se rectifica para convertirse en el conducto deferente.

El cordón espermático está compuesto por el conducto deferente, los vasos testiculares y las fascias espermáticas. Como se analizó en el capítulo 1, Anatomía quirúrgica del retroperitoneo, los riñones y los uréteres, las arterias testiculares se originan en la aorta y discurren en el estrato intermedio del retroperitoneo para alcanzar el anillo inguinal interno. **Por fuera del anillo inguinal interno las inserciones del estrato intermedio forman la fascia espermática lateral.** Estas inserciones pueden llevarse hacia abajo en la orquidopexia para otorgar longitud al cordón. En el anillo interno, a los vasos se une la rama genital del nervio genitofemoral, el nervio ilioinguinal, la arteria cremastérica y el conducto deferente y su arteria.

En su recorrido hacia el testículo la arteria testicular se ramifica en una arteria interna y una arteria testi-

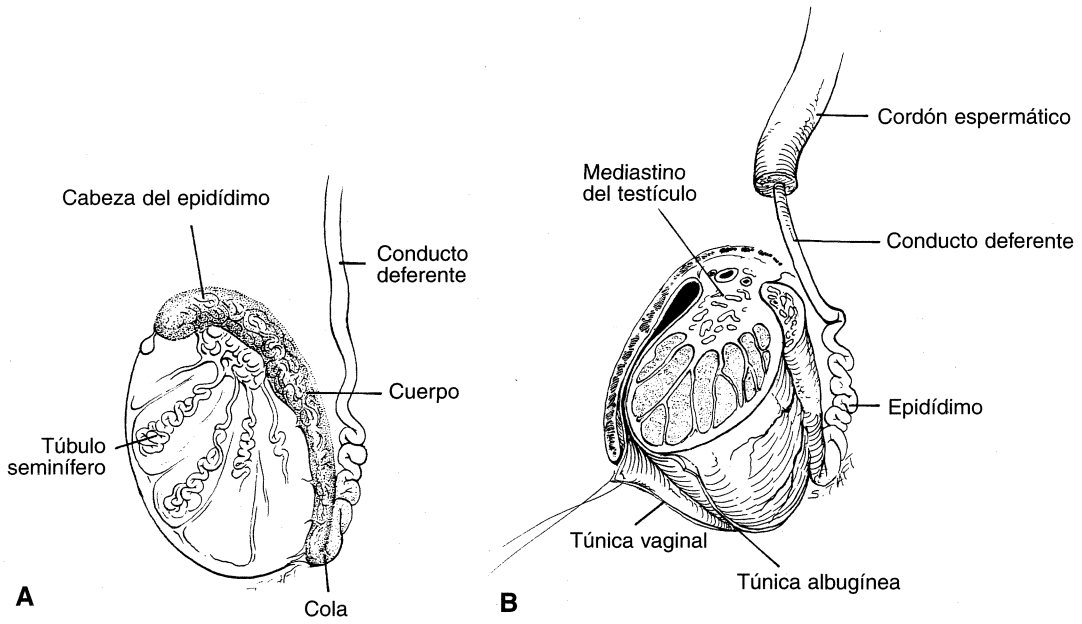


Fig. 2-43. Testículo y epidídimo. **A.** Uno a tres túbulos seminíferos llena cada compartimiento y drena en la rete testis en el mediastino. Doce a 20 conductillos eferentes se vuelven contorneados en la cabeza del epidídimo y drenan en un único conducto enrollado del epidídimo. El conducto deferente es contorneado en su primera porción. **B.** Corte transversal del testículo que muestra el mediastino y las tabicaciones continuas con la túnica albugínea. Las túnicas vaginales parietal y visceral son confluentes en donde los vasos y los nervios entran en la cara posterior del testículo.

cular inferior y en una arteria capital para la cabeza del epidídimo (fig. 2-44). **El nivel de esta ramificación varía y se ha observado que ocurre dentro del conducto inguinal en el 31 al 88% de los casos** (Beck y col., 1992; Jarow y col., 1992). Cuando realiza una varicocelectomía inguinal el cirujano debe recordar que pueden haber dos o tres ramas arteriales en este nivel. **Una rica anastomosis arterial ocurre en la cabeza del epidídimo, entre las arterias testicular y capital, y en la cola entre las arterias testicular, epididimaria, cremastérica y vasal** (véase fig. 2-44). **Las arterias testiculares ingresan al mediastino y se ramifican en la túnica vascular, principalmente en las porciones anterior, medial y lateral del polo inferior y el segmento anterior del polo superior** (fig. 2-45). Por lo tanto, la colocación de una sutura de tracción a través de la túnica albugínea del polo inferior implica el riesgo de dañar estos importantes vasos superficiales y desvascularizar el testículo (Jarow, 1991). Una biopsia testicular debe efectuarse en la superficie medial o lateral del polo superior, en donde el riesgo de lesión vascular es mínimo.

Las venas testiculares forman varios canales altamente anastomóticos que rodean a la arteria testicular como el plexo pampiniforme. Esta disposición per-

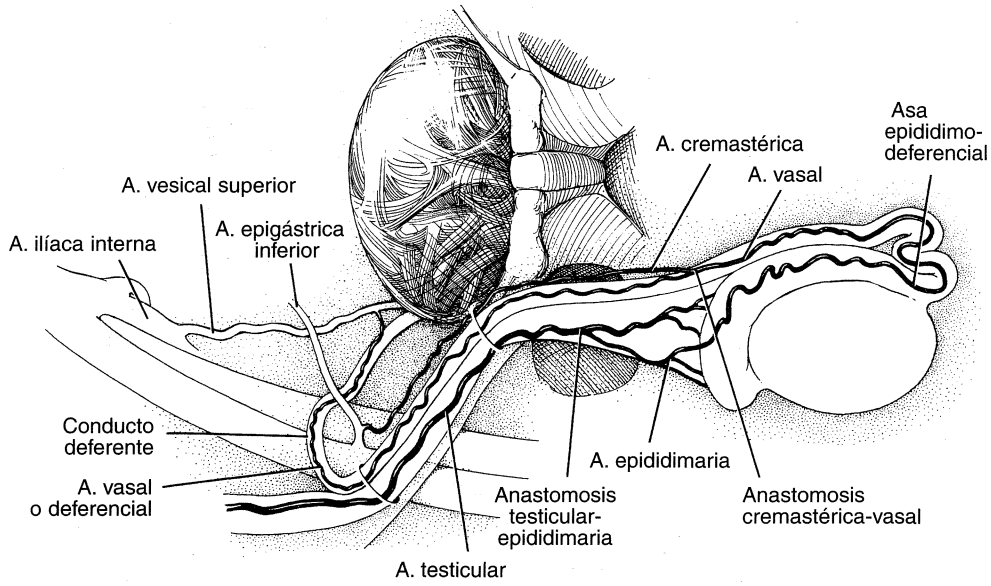


Fig. 2-44. Circulación arterial colateral del testículo. (Tomado de Hinman F Jr: Atlas of Urosurgical Anatomy. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 497.)

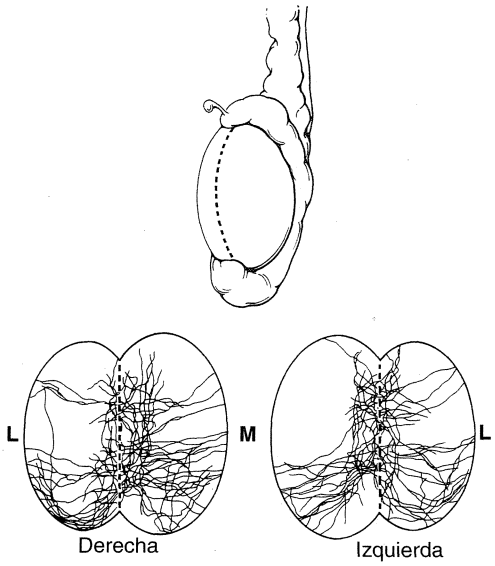


Fig. 2-45. Distribución de las arterias testiculares por debajo de la túnica albugínea recopilada de 27 moldes vasculares derechos y 26 izquierdos. La máxima densidad de las arterias debajo de la túnica se encuentra en el polo superior anterior y en la totalidad del polo inferior. Las caras lateral y medial del polo superior están relativamente libres de ramas arteriales. (Tomado de Jarow JP: J Urol 1991;145:777.)

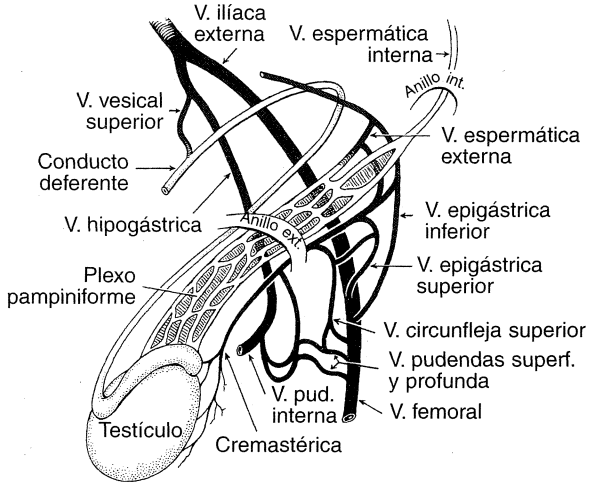


Fig. 2-46. Drenaje venoso del testículo y el epidídimo. Obsérvense las conexiones entre el plexo pampiniforme y las venas safena, ilíaca interna e ilíaca externa.

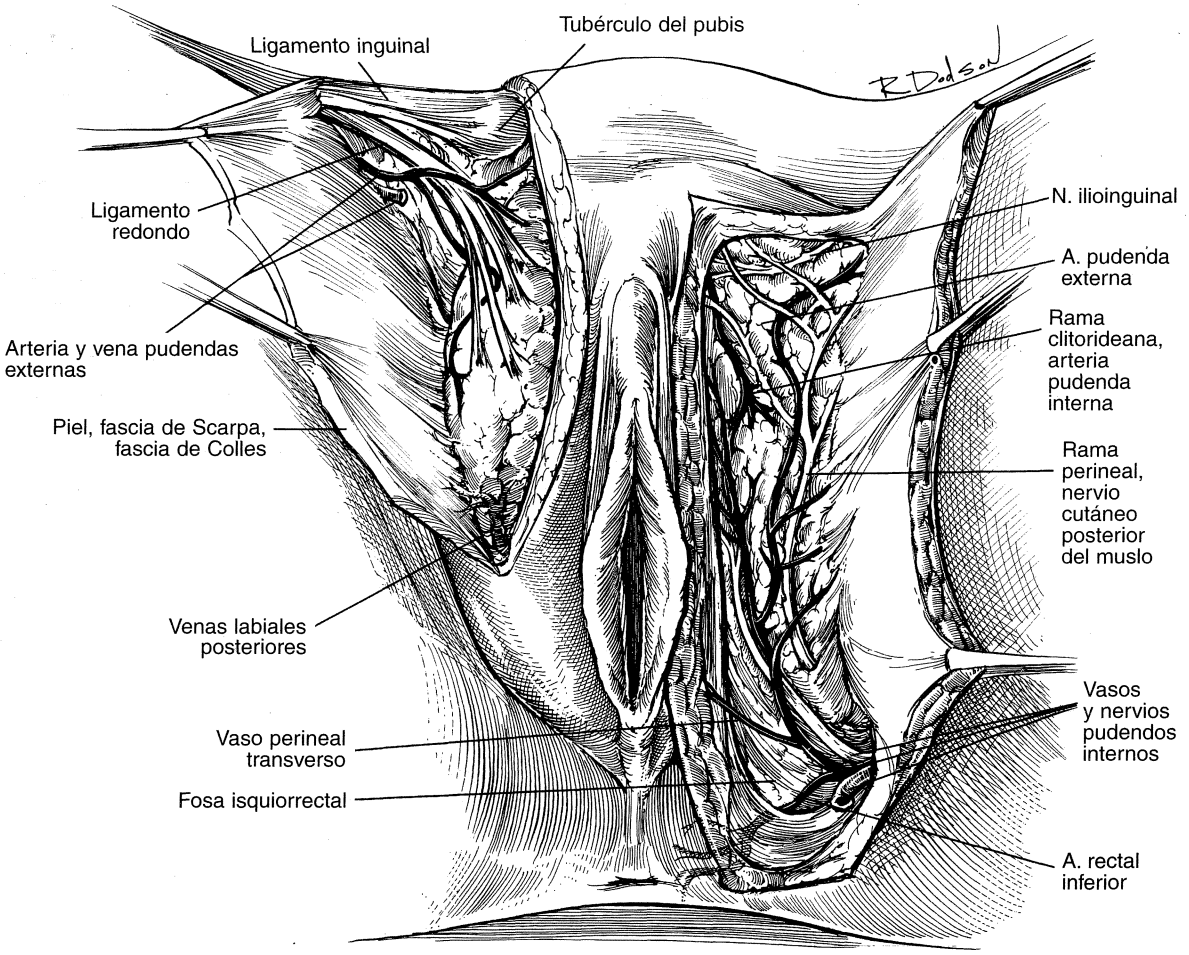


Fig. 2-47. Arterias y nervios del periné femenino. (Tomado de Doherty MG: Clinical anatomy of the pelvis. En Copeland LJ [ed]: Textbook of Gynecology. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p 51.)

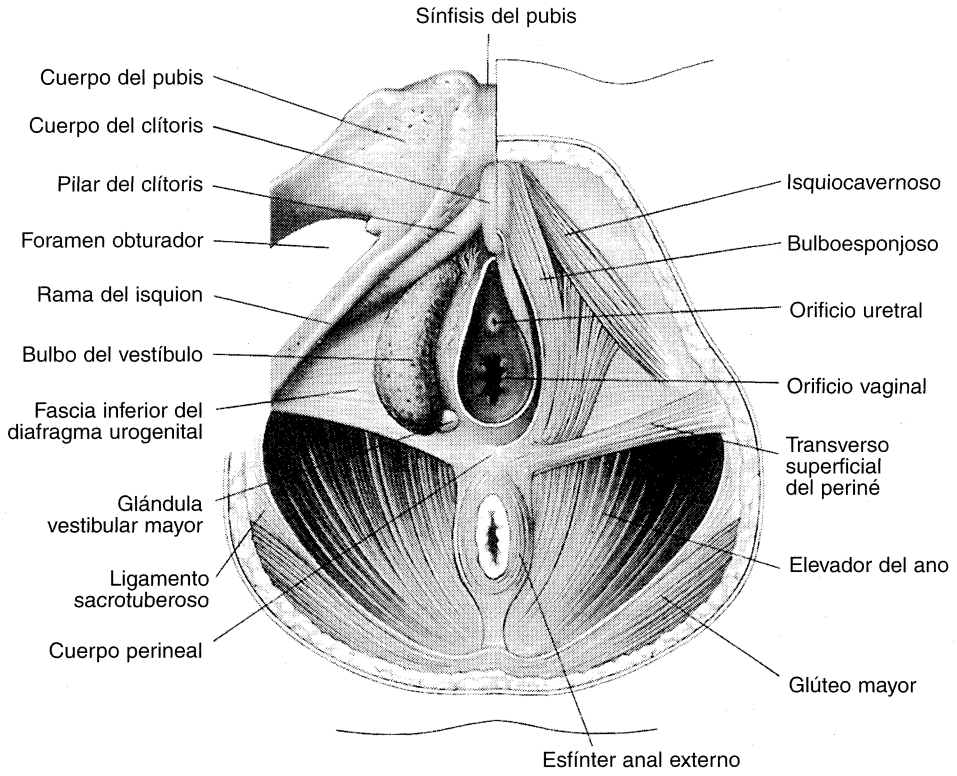


Fig. 2-48. Fondo de saco perineal superficial femenino. A la izquierda se han extraído los músculos para mostrar el bulbo vestibular y la glándula de Bartholin. (Tomado de Williams PL, Warwick R: Gray's Anatomy, 35th British ed. Philadelphia, WB Saunders, 1973, p. 1364.)

mite el intercambio de calor a contracorriente, que enfría la sangre en la arteria testicular. En el nivel del conducto inguinal las venas se unen para formar dos o tres grandes vasos y luego una vena única que drena en la vena cava inferior a la derecha y en la vena renal a la izquierda. **Las venas testiculares pueden anastomosarse con las venas pudenda externa, cremastérica y vasal** (fig. 2-46). Estas conexiones pueden permitir que los varicoceles recidiven después de los procedimientos de ablación. Los vasos linfáticos testiculares drenan en los ganglios paraaórticos e intercavoaórticos detallados en el capítulo 1.

La inervación visceral del testículo y epididímico viaja por dos vías. Una parte se origina en los plexos renal y aórtico y discurre con los vasos gonadales. Otros **nervios aferentes y eferentes discurren desde el plexo pelviano en asociación con el conducto deferente** (Rauchenwald y col., 1995). La orquialgia intratable responde en ocasiones a la anestesia del plexo pelviano (Zorn y col., 1994). Es intrigante el hecho de que algunos nervios aferentes y eferentes crucen por encima del plexo pelviano contralateral (Taguchi y col., 1999). Esta comunicación nerviosa cruzada puede explicar el modo en que los procesos patológicos de un testículo (p. ej., tumor o varicocele) afectan en ocasiones la función del testículo contralateral. La rama genital del nervio genitofemoral proporciona sensibilidad a la túnica vaginal parietal y visceral y el escroto suprayacente.

Triángulo urogenital femenino

El vestíbulo de la vagina discurre en forma vertical en toda la longitud del triángulo urogenital. Los labios mayores forman sus caras laterales y se fusionan por delante como el capuchón del clítoris. El panículo de grasa subcutánea del monte de Venus continúa posteriormente en los labios mayores para formar el marco del vestíbulo. **Los panículos de grasa de los labios reciben irrigación de los vasos pudendos externos y pueden utilizarse como un colgajo rotacional para la reparación de las fístulas vesicovaginales y uretrovaginales con base en dichos pedículos vasculares** (fig. 2-47). La uretra entra al vestíbulo entre el clítoris y la vagina.

La estructura del fondo de saco superficial es similar a la del hombre (fig. 2-48). Los pilares del clítoris se fijan a las ramas isquiopubianas inferiores, rodeados por los músculos isquiocavernosos, y convergen para formar el cuerpo del clítoris. Los bulbos vestibulares se ubican a cada lado del vestíbulo vaginal, cubiertos por los músculos bulboesponjosos; como homólogos del bulbo peniano, están compuestos por tejido eréctil y se reúnen por delante para formar el glande del clítoris. **Las glándulas vestibulares se encuentran en la profundidad de los bulbos vestibulares pero, al contrario de las glándulas bulbouretrales en el hombre son superficiales a la membrana perineal**; sus conductos discurren 2 cm para abrirse en el vestíbulo vaginal sobre las caras posteromediales de los labios menores. La membrana perineal, perforada en su centro por la vagina, está menos desarrollada que la del hombre. La inervación, la irrigación y el drenaje linfático de los genitales externos y el fondo de saco superficial son similares a los descritos en el hombre.

BIBLIOGRAFÍA

Ball TP, Teichman IMH, Sharkey FE, et al: Terminal nerve distribution to the urethra and bladder neck: Considerations in the management of stress urinary incontinence. J Urol 1997;158:827-829.

Bare RL, DeFranzo A, Jarow JP: Intraoperative arteriography facilitates penile revascularization. J Urol 1994;151:1019-1021.
Batson OV: The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. Ann Surg 1940;112:138-149.
Beck EM, Schlegel PN, Goldstein M: Intraoperative varicocele anatomy: A macroscopic and microscopic study. J Urol 1992;148:1190-1194.
Begg RC: The urachus: Its anatomy, histology and development. J Anat 1930:64:170-183.
Borirakchanyavat S, Aboseif SR, Carroll PR, et al: Continence mechanism of the isolated female urethra: An anatomical study of the intrapelvic somatic nerves. J Urol 1997:158:822-826.
Breza J, Aboseif SR, Ovis BR, et al: Detailed anatomy of penile neurovascular structures: Surgical significance. J Urol 1989:141:437-443.
Brooks JD, Chao W-M, Kerr J: Male pelvic anatomy reconstructed from the Visible Human data set. J Urol 1998;159:868-872.
Burnett AL: Nitric oxide control of lower genitourinary tract functions: A review. Urology 1995;45:1071-1083.
Catalona WJ: Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of the saphenous veins: Technique and preliminary results. J Urol 1988;140:306-310.
Daly JW, Higgins KA: Injury to the ureter during gynecologic surgical procedures. Surg Gynecol Obstet 1988:167:19-22.
DeCaro R. Aragona F, Herms A, et al: Morphometric analysis of the fibroadipose tissue of the female pelvis. J Urol 1998:160:707-713.
DeLancey JOL: The pubovesical ligament: A separate structure from the urethral supports ("pubo-urethral ligaments"). Neurourol Urodyn 1989; 8:53-62.
DeLancey JOL: Anatomy and biomechanics of genital prolapse. Clin Obstet Gynecol 1993;36:897-909.
Devine CJ Jr, Angermeier KW: Anatomy of the penis and male perineum. AUA Update Series 1994;13:10-23.
Droupy S, Hessel A, Benoît G, et al: Assessment of the functional role of accessory pudendal arteries in erection by transrectal color Doppler ultrasound. J Urol 1999;162:1987-1991.
Epstein JI: The prostate and seminal vesicles. In Sternberg SS [ed]: Diagnostic Surgical Pathology, 1st ed. New York, Raven, 1989, pp 1393-1432.
Flocks RH: The arterial distribution within the prostate gland: Its role in transurethral prostatic resection. J Urol 1937;37:524-548.
Goldstein AMB, Meehan JP, Zakhary R, et al: New observations on microarchitecture of corpora cavernosa in man and possible relationship to mechanism of erection. Urology 1982;20:259-266.
Golimbu M, Al-Askari S, Morales P: Transpubic approach for lower urinary tract surgery: A 15 year experience. J Urol 1990:143:72-76.
Gosling JA: The structure of the bladder and urethra in relation to function. Urol Clin North Am 1979;6:31-38.
Gosling JA: The structure of the female lower urinary tract and pelvic floor. Urol Clin North Am 1985;12:207-214.
Gosling JA, Dixon JS, Critchley HOD, Thompson SA: A comparative study of human external sphincter and periurethral levator ani muscles. Br J Urol 1981;53:35-41.
Hinman F Jr: Atlas of Urosurgical Anatomy. Philadelphia, WB Saunders, 1993.
Hutch JA, Ayers RD, Loquvam GS: The bladder musculature with special reference to the ureterovesical junction. J Urol 1961;85:531-539.
Hollabaugh RS Jr, Dmochowski RR, Steiner MS: Neuroanatomy of the male rhabdosphincter. Urology 1997;49:426-434.
Jarow JP: Clinical significance of intratesticular anatomy. J Urol 1991;145:777-779.
Jarow JP, Ogle A, Kaspar J, Hopkins M: Testicular artery ramification within the inguinal canal. J Urol 1992;147:1290-1292.
Kolbeck SC, Steers WD: Origin of neurons supplying the vas deferens of the rat. J Urol 1993;149:918-921.
Lawson JON: Pelvic anatomy: Pelvic floor muscles. Ann R Coll Surg Engl 1974;54:244-252.
Lepor H, Gregerman M, Crosby R, et al: Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: A detailed anatomical study of the adult male pelvis. J Urol 1985;133: 207-212.
Lue TF, Zeineh SJ, Schmidt RA, Tanagho EA: Neuroanatomy of penile erection: Its relevance to iatrogenic impotence. J Urol 1984:131: 273-280.
McNeal JE: The prostate and prostatic urethra: A morphologic synthesis. J Urol 1972:107:1008-1016.
McNeal JE: Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol 1988;12:619-633.
Milley PS, Nichols DH: The relationship between the pubo-urethral ligaments and the urogenital diaphragm in the human female. Anat Rec 1971;170:281-284.
Mostwin JL: Current concepts of female pelvic anatomy and physiology. Urol Clin North Am 1991;18:175-195.
Myers RP: Male urethral sphincteric anatomy and radical prostatectomy. Urol Clin North Am 1991;18:211-227.
Myers RP: Radical prostatectomy: Pertinent surgical anatomy. Atlas Urol Clin North Am 1994;2:1-18.
Myers RP, Cahill DR, Devine RM, et al: Anatomy of radical prostatectomy as defined by magnetic resonance imaging. J Urol 1998;159:2148-2158.
Oelrich TM: The urethral sphincter in the male. Am J Anat 1980;158: 229-46.
Oelrich TM: The striated urogenital sphincter muscle in the female. Anat Rec 1983;205:223-232.
Polascik TJ, Walsh PC: Radical retropubic prostatectomy: The influence of accessory pudendal arteries on the recovery of sexual function. J Urol 1995;153:150-152.
Rauchenwald M, Steers WD, Desjardins C: Efferent innervation of the rat testis. Biol Reprod 1995;52:1136-1143.
Raz S, Caine M, Zeigler M: The vascular component in the production of intraurethral pressure. J Urol 1972;108:93-96.
Reiner WG, Walsh PC: An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. J Urol 1979;121:198-200.
Richardson CA, Edmonds PB, Williams NL: Treatment of stress urinary incontinence due to paravaginal fascial defect. Obstet Gynecol 1981;57:357-362.
Schlegel PN, Walsh PC: Neuroanatomical approach to radical cystoprostatectomy with preservation of sexual function. J Urol 1987;138:1402-1406.
Shafik A: A study of the arterial pattern of the normal ureter. J Urol 1972; 107:720-722.
Snooks SJ, Badenoch DF, Tiptaft RC, Swash M: Perineal nerve damage in genuine stress urinary incontinence: An electrophysiological study. Br J Urol 1985;57:422-426.
Sohn MHH: Current status of penile revascularization for the treatment of erectile dysfunction. J Androl 1994;15:183-186.
Steiner MS: The puboprostatic ligament and the male urethral suspensory mechanism: An anatomic study. Urology 1994;44:530-534.
Steiner MS, Morton RA, Walsh PC: Impact of anatomical radical prostatectomy on urinary continence. J Urol 1991;145:512-514.
Strasser H, Frauscher F, Helweg et al: Transurethral ultrasound: Evaluation of anatomy and function of the rhabdosphincter of the male urethra. J Urol 1998;159:100-105.
Taguchi K, Tsukamoto T, Murakami G: Anatomical studies of the autonomic nervous system in the human pelvis by the whole-mount staining method: Left-right communicating nerves between bilateral pelvic plexuses. J Urol 1999;161:320-325.
Tanagho EA: Anatomy of the lower urinary tract. In Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED [eds]: Campbell's Urology, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 40-69.
Tanagho EA, Schmidt RA, Gomes De Araujo C: Urinary striated sphincter: What is its nerve supply? Urology 1982;20:415-417.
Thomson AS, Dabhoiwala NF, Verbeek FJ, Lamers WH: The functional anatomy of the ureterovesical junction. Br J Urol 1994;73:284-291.
Trockman BA, Leach GE, Hamilton J, et al: Modified Pereyra bladder neck suspension: 10-year mean followup using outcomes analysis in 125 patients. J Urol 1995;154:1841-1847.
Uchio EM. Yang CC, Kromm BG. Bradley WE: Cortical evoked responses from the perineal nerve. J Urol 1999;162:1983-1986.
Uhlenhuth E: Problems in the Anatomy of the Pelvis, Philadelphia, JB Lippincott, 1953.
Uhlenhuth E, Smith RD, Day EC, Middleton EB: A re-investigation of Colles' and Buck's fasciae in the male. J Urol 1949;62:542-563.
Versi E, Cardozo LD, Studd JWW, et al: Internal urinary sphincter in maintenance of female continence. BMJ 1986;292:166-173.
Walsh PC, Donker PJ: Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. J Urol 1982;128:492-497.
Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC: Radical prostatectomy with preservation of sexual function: Anatomical and pathological considerations. Prostate 1983;4:473-485.

Waterhouse K, Abrahams JI, Gruber H, et al: The transpubic approach to the urinary tract. J Urol 1973;109:486-490.
Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH: Gray's Anatomy, 37th ed. New York, Churchill Livingstone, 1989.
Zacharin RF: The suspensory mechanism of the female urethra. J Anat (Lond) 1963;97:423-427.
Zacharin RF: Pelvic Floor Anatomy and the Surgery of Pulsion Enterocele. New York, Springer-Verlag, 1985.
Zorn BH, Watson LR, Steers WD: Nerves from the pelvic plexus contribute to chronic orchialgia. Lancet 1994;343:1161.
Zvara P, Carrier S, Kour N-W, Tanagho EA: The detailed neuroanatomy of the human striated urethral sphincter. Br J Urol 1994;74:182-187.

II
EXAMEN UROLÓGICO Y TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

3

EVALUACIÓN DEL PACIENTE UROLÓGICO: ANAMNESIS, EXAMEN FÍSICO Y ANÁLISIS DE ORINA

Glenn S. Gerber
y Charles B. Brendler

Anamnesis
Reseña general
Síntoma principal y enfermedad actual
Antecedentes médicos

Examen físico
Observaciones generales
Riñones
Vejiga
Pene
El escroto y su contenido
Examen rectal y prostático en el hombre
Examen pelviano en la mujer

Análisis de orina
Recolección de las muestras de orina
Examen físico de la orina
Examen químico de la orina
Sedimento urinario

Resumen

Los urólogos ocupan una posición interesante y única dentro del campo de la medicina. Sus pacientes pertenecen a todos los grupos de edad e implican sujetos prenatales, pediátricos, adolescentes, adultos y geriátricos. Dado que no hay subespecialidad médica alguna con intereses similares, **el urólogo tiene la capacidad para efectuar la evaluación inicial y el diagnóstico, y proveer el tratamiento médico o quirúrgico de cualquier trastorno del sistema genitourinario**. Tradicionalmente el arsenal diagnóstico incluyó análisis de orina, endoscopia y pielografía intravenosa. Los adelantos recientes en ecografía, TC, RM y endourología ampliaron nuestras posibilidades diagnósticas. Sin embargo, a pesar de estos adelantos, **el enfoque básico del paciente aún depende de la obtención de un interrogatorio completo, la realización de un examen físico cuidadoso y un análisis de orina completa**. Esta información básica dicta y guía la evaluación diagnóstica ulterior.

ANAMNESIS

Reseña general

La anamnesis es la piedra fundamental de la evaluación del paciente urológico, y si se realizó en forma apropiada, a menudo orientará hacia el diagnóstico probable. Sin embargo, la obtención de una anamnesis urológica precisa puede obstaculizarse por muchos inconvenientes. El paciente puede ser incapaz de describir o comunicar sus síntomas por ansiedad, problemas del lenguaje o factores educacionales. Por lo tanto, el urólogo debe llevar a cabo un interrogatorio detallado y completo para obtener información precisa. Hay ciertas consideraciones prácticas relacionadas con el arte del interrogatorio que pueden ayudar a aliviar algunas de estas dificultades. En la entrevista inicial es importante que el paciente se sienta cómodo. Durante esa primera visita el médico debe tratar de proyectar una imagen tranquila, cálida y competente que contribuya para facilitar el vínculo con el paciente. En esta visita el profesional detectará con rapidez cualquier problema auditivo, trastorno mental o dificultad con el idioma. Estas circunstancias a menudo pueden superarse si se solicita la presencia de un familiar durante la entrevista o, como alternativa, un intérprete.

Es importante que los pacientes cuenten con el tiempo suficiente para expresar sus problemas y las razones que motivaron la consulta al urólogo; sin embargo, la conversación debe acotarse para hacerla tan productiva e informativa como sea posible. Entonces, se puede proseguir en forma lógica el interrogatorio directo. El médico debe

prestar atención cuidadosa sin distraerse para interpretar de manera correcta la información provista por el paciente. **Un interrogatorio completo puede dividirse en tres componentes esenciales: el síntoma principal y la historia de la enfermedad actual, los antecedentes médicos y los personales.** Cada uno de estos segmentos puede proveer hallazgos positivos y negativos importantes que contribuirán con la evaluación y el tratamiento global del paciente.

Síntoma principal y enfermedad actual

La mayoría de los pacientes urológicos relacionan sus síntomas con el tracto urinario y a menudo consultan primero a un urólogo. Por este motivo, éste a menudo tiene la oportunidad de actuar como médico primario y especialista. El síntoma principal debe definirse con claridad, dado que proporciona la información inicial y los indicios para comenzar a formular el diagnóstico diferencial. Además, y sobre todo, el **síntoma principal le recuerda al urólogo en forma constante el motivo de la consulta**. Estos síntomas deben tomarse en cuenta aun cuando no se relacionen con el problema más grave o significativo que se detecte durante el transcurso de la evaluación y que requiere atención más urgente. En nuestra experiencia, una mujer joven se presentó con un síntoma principal de infecciones recurrentes del tracto urinario. En el transcurso de su evaluación se le descubrió una masa suprarrenal derecha. Entonces nos concentramos en este problema y realizamos una suprarrenalectomía derecha por un adenoma cortical benigno. Olvidamos los síntomas originales hasta que ella se presentó para un examen posoperatorio ulterior. En ese momento nos los recordó y la evaluación ulterior puso en evidencia que tenía una sutura de nailon que había erosionado la pared anterior de su vejiga a partir de una vesicouretropexia abdominal realizada 2 años antes por incontinencia urinaria de esfuerzo. Las infecciones urinarias se resolvieron luego de la extracción quirúrgica de la sutura.

En el interrogatorio relacionado con la enfermedad actual **es importante considerar duración, gravedad, cronicidad, periodicidad y grado de discapacidad**. Los síntomas del paciente deben detallarse y cuantificarse con respecto a su gravedad. A continuación enunciaremos una variedad de síntomas de presentación típicos. Proporcionamos algunas preguntas específicas que reducen el espectro de diagnósticos diferenciales.

Dolor

El dolor originado en el tracto genitourinario puede ser muy intenso y por lo general se asocia con obstrucción o inflamación del tracto urinario. Los cálculos urinarios producen dolor intenso cuando obstruyen el tracto urinario superior. Por el contrario, los cálculos grandes y no obstructivos pueden ser por completo asintomáticos. Así, un cálculo de 2 mm alojado en la unión ureterovesical puede producir dolor intenso, mientras que un gran cálculo coraliforme en la pelvis renal o un cálculo vesical pueden ser asintomáticos. La retención urinaria por obstrucción prostática también es muy dolorosa, pero el diagnóstico por lo general es obvio para el paciente.

La inflamación del tracto genitourinario es más grave cuando afecta el parénquima de un órgano genitourinario. Esto se debe al edema y la distensión de la cápsula que rodea al órgano. Por lo tanto, pielonefritis, prostatitis y epididimitis en los casos típicos son muy dolorosas. La inflamación de la mucosa de una víscera hueca, como la vejiga o la uretra, suele producir malestar, pero el dolor nunca es tan intenso.

Los tumores del tracto genitourinario no suelen ocasionar dolor, a menos que produzcan obstrucción o que se extiendan más allá del órgano primario e involucren los nervios adyacentes. Así, el dolor asociado con los cánceres genitourinarios en general es una manifestación tardía y un signo de enfermedad avanzada.

Dolor renal

El dolor de origen renal por lo general se localiza en el ángulo costovertebral homolateral inmediatamente por fuera del músculo sacroespinal y por debajo de la duodécima costilla. **El dolor suele ser causado por la distensión aguda de la cápsula renal, por lo general por inflamación u obstrucción.** El dolor puede irradiarse desde el flanco hacia delante hasta el abdomen superior y el ombligo, y puede estar referido a los testículos o los labios genitales. Esto implica que en todo paciente de sexo masculino que manifiesta dolor testicular y en quien el examen escrotal resulte negativo deberá considerarse la enfermedad renal o retroperitoneal en los diagnósticos diferenciales. **El dolor causado por inflamación suele ser constante, mientras que el producido por obstrucción fluctúa en intensidad.** Por lo tanto, el dolor por obstrucción ureteral en los casos típicos es de naturaleza cólica y se intensifica con el peristaltismo ureteral, momento en el que se eleva la presión en la pelvis renal a medida que se contrae el uréter en un intento por forzar la orina para que pase el punto de obstrucción.

El dolor de origen renal puede asociarse con síntomas gastrointestinales debido a la estimulación refleja del ganglio celíaco y la proximidad de los órganos adyacentes (hígado, páncreas, duodeno, vesícula biliar y colon). Por lo tanto, el dolor renal puede confundirse con el de origen intraperitoneal; sin embargo, por lo general es posible diferenciarlos mediante interrogatorio y examen físico cuidadosos. El dolor causado por la perforación de una úlcera duodenal o por una pancreatitis puede irradiarse hacia el dorso, pero el sitio de mayor dolor e hipersensibilidad a la palpación está en el epigastrio. El dolor de origen intraperitoneal rara vez es de tipo cólico, como sucede en el caso del dolor renal obstructivo. Además, el primero con frecuencia se irradia hacia el hombro debido a la irritación del diafragma y el nervio frénico; esto no se produce con el dolor renal. En los casos típicos los pacientes con una patología intraperitoneal prefieren yacer inmóviles para reducir al mínimo el dolor, mientras que los que presentan una patología renal a menudo se sienten mejor si están en movimiento y comprimen el flanco.

El dolor renal también puede confundirse con otro de origen radicular como consecuencia de la irritación de los nervios intercostales, sobre todo T10-T12. Este dolor presenta una distribución similar desde el ángulo costovertebral a lo largo del flanco hacia el ombligo. Sin embargo, no es de tipo cólico. Más aun, la intensidad del dolor radicular puede alterarse con el cambio de posición, lo que no ocurre con el de origen renal.

Dolor ureteral

El dolor ureteral suele ser agudo y secundario a una obstrucción. Es el resultado de la distensión aguda del uréter y el hiperperistaltismo y el espasmo del músculo liso ureteral cuando intenta aliviar la obstrucción, en general producida por un cálculo o un coágulo sanguíneo. **El nivel de la obstrucción ureteral a menudo puede establecerse mediante la localización del dolor referido.** En la obstrucción del tercio medio del uréter, el dolor del lado derecho es referido a la fosa ilíaca derecha (punto de McBurney) y, en consecuencia, puede simular una apendicitis; el dolor del lado izquierdo es referido a la fosa ilíaca izquierda y se asemeja a una diverticulitis. El dolor también puede referirse al escroto en el hombre o a los labios de la vulva en la mujer. La obstrucción ureteral inferior a menudo se asocia con síntomas de irritación vesical, como polaquiuria, micción imperiosa y malestar suprapúbico que en los hombres puede irradiarse a lo largo de la uretra hasta la punta del pene. A menudo, por medio de un interrogatorio cuidadoso, el médico sagaz puede predecir la localización de la obstrucción. **La patología ureteral de instalación progresiva o asociada solo con una obstrucción leve pocas veces produce dolor.** Por lo tanto, los tumores y los cálculos ureterales que producen un grado mínimo de obstrucción rara vez son dolorosos.

Dolor vesical

Por lo general el dolor vesical lo produce la sobredistensión de la vejiga, como resultado de una retención urinaria aguda, o una inflamación. **El dolor suprapúbico constante no relacionado con retención urinaria rara vez es de origen urológico.** Además, los pacientes con obstrucción urinaria que progresa con lentitud y distensión vesical (p. ej., diabéticos con vejiga neurogénica fláccida) a menudo no tienen dolor en absoluto pese a la presencia de volúmenes residuales de orina de más de un litro.

El malestar suprapúbico intermitente suele deberse a trastornos inflamatorios de la vejiga. Por lo tanto, el dolor en trastornos como cistitis bacteriana y cistitis intersticial suele ser más grave cuando la vejiga está llena y se alivia al menos en parte con la micción. Los pacientes con cistitis a veces experimentan un dolor suprapúbico punzante al final de la micción que se denomina *estranguria.* Más aún, los que presentan cistitis a menudo experimentan un dolor referido a la uretra distal que se asocia con síntomas miccionales irritativos como polaquiuria y disuria.

Dolor prostático

El dolor de origen prostático por lo general es consecuencia de la inflamación con edema secundario y distensión de la cápsula prostática. No se localiza bien y el paciente puede manifestar un dolor abdominal inferior, inguinal, perineal, lumbosacro o rectal. El dolor prostático a menudo se asocia con síntomas urinarios irritativos como polaquiuria y disuria, y en los casos graves el edema prostático pronunciado puede producir retención urinaria aguda.

Dolor peniano

El dolor en un pene fláccido por lo general es secundario a la inflamación de la vejiga o la uretra, y el dolor referido se experimenta con intensidad máxima en el meato uretral. Como alternativa, puede ser producido por una *parafimosis*, un trastorno en el que el prepucio no circunciso queda atrapado por detrás del glande peniano, lo que produce obstrucción venosa e ingurgitación dolorosa del glande (véase más adelante). El dolor en el pene erecto suele deberse a *enfermedad de Peyronie* o *priapismo* (véase más adelante).

Dolor testicular

El dolor escrotal puede ser primario o referido. **El primero se origina en el interior del escroto y por lo general es secundario a epididimitis aguda o a la torsión del testículo o de los apéndices testiculares.** Debido al edema y el dolor asociados con la epididimitis aguda y la torsión testicular, a menudo es difícil distinguir estos dos trastornos. Como alternativa, el dolor escrotal puede ser resultado de la inflamación de la pared escrotal propiamente dicha. Esto puede ser consecuencia de un folículo piloso o un quiste sebáceo infectados simples, pero también puede ser secundario a gangrena de Fournier, una infección necrosante grave que se origina en el escroto y puede progresar con rapidez y ser fatal, a menos que se reconozca y se trate con celeridad.

El dolor escrotal crónico suele relacionarse con trastornos no inflamatorios, como hidrocele o varicocele, y por lo general se describe como una sensación sorda de plenitud que no se irradia en ninguna dirección. Dado que en términos embriológicos los testículos se originan en estrecha proximidad con los riñones, el dolor que se origina en estos últimos o en el retroperitoneo puede referirse a los testículos. Asimismo, el dolor sordo asociado con una hernia inguinal puede referirse al escroto.

Hematuria

La hematuria es la presencia de sangre en la orina; **se considera significativa la detección de más de tres glóbulos rojos por campo microscópico de gran aumento**. Los pacientes con hematuria macroscópica suelen asustarse por la presencia repentina de sangre en la orina y a menudo se presentan en la sala de emergencias para su evaluación, con temor de estar sangrado en exceso.

Más allá de su magnitud, la hematuria nunca debe ignorarse y en los adultos debe considerarse un síntoma de neoplasia urológica hasta que se pruebe lo contrario. Al evaluar una hematuria, siempre deben efectuarse varias preguntas, y las respuestas permitirán que el urólogo dirija con eficiencia la evaluación diagnóstica ulterior:

1. ¿La hematuria es macroscópica o microscópica?
2. ¿En qué momento de la micción aparece (comienzo o terminación del chorro urinario o durante todo el transcurso)?
3. ¿La hematuria se asocia con dolor?
4. ¿El paciente elimina coágulos?
5. Cuando el paciente elimina cóagulos, ¿los coágulos tienen un aspecto específico?

Hematuria macroscópica versus microscópica

La importancia de la hematuria macroscópica versus la microscópica es simplemente que **las posibilidades de identificar una patología importante aumentan con el grado de hematuria**. Así, es poco frecuente que los pacientes con hematuria macroscópica no tengan una patología subyacente identificable, mientras que es muy habitual que los que presentan grados mínimos de hematuria microscópica tengan una evaluación urológica negativa.

Momento de la hematuria

El momento de aparición de la hematuria durante la micción a menudo indica el sitio de origen. En general, **la hematuria inicial se origina en la uretra**; es menos común y suele ser secundaria a inflamación. **La hematuria total es más frecuente e indica que el sangrado es muy probable que provenga de la vejiga o el tracto urinario superior. La hematuria terminal se produce al final de la micción y suele ser secundaria a la inflamación del área del cuello vesical o de la uretra prostática.** Se presenta al final de la micción cuando el cuello vesical se contrae para expulsar el último resto de orina.

Asociación con dolor

Si bien la hematuria es atemorizante, por lo general no es dolorosa a menos que se asocie con inflamación u obstrucción. Así, los pacientes con cistitis y hematuria secundaria pueden experimentar síntomas irritativos urinarios dolorosos, pero el dolor no suele empeorar con la evacuación de los coágulos. Más a menudo, **el dolor asociado con hematuria suele ser resultado de una patología del tracto urinario superior con obstrucción de los uréteres por coágulos**. La evacuación de estos coágulos puede asociarse con dolor lumbar cólico intenso similar al producido por un cálculo ureteral, y ayuda a identificar el origen.

Presencia de coágulos

La presencia de coágulos suele indicar un grado más importante de hematuria y, en concordancia, aumenta la probabilidad de identificar una patología urológica importante.

Forma de los coágulos

En general, si el paciente evacua coágulos, éstos son amorfos y se originan en la vejiga o en la uretra prostática. Sin embargo, **la presencia de coágulos vermiformes (similares a gusanos), en particular cuando se asocia con dolor lumbar, identifica la hematuria como proveniente del tracto urinario superior** con la formación de coágulos vermiformes dentro del uréter.

No puede remarcarse con suficiente énfasis que la **hematuria, sobre todo en el adulto, debe considerarse síntoma de un proceso maligno hasta que se pruebe lo contrario y exige una evaluación urológica inmediata**. En un paciente que se presenta con hematuria macroscópica, la cistoscopia debe realizarse tan pronto como sea posible, porque a menudo puede identificarse con facilidad el origen de la hemorragia. La cistoscopia determinará si la hematuria proviene de la uretra, la vejiga o el tracto urinaro superior. En los pacientes con hematuria macroscópica secundaria a un proceso en el tracto urinario superior es muy fácil observar el chorro de orina roja expulsado del orificio uretral.

Aunque los trastornos inflamatorios pueden producir hematuria, todos los pacientes que la presentan, a excepción tal vez de las mujeres jóvenes con una cistitis hemorrágica bacteriana aguda, deben someterse a evaluación urológica. Las mujeres y los hombres de edad avanzada que se presentan con hematuria y síntomas de irritación miccionales pueden tener una cistitis secundaria a una infección originada en un tumor vesical necrótico o, más a menudo, un carcinoma plano in situ de la vejiga. **Debe recordarse que la causa más frecuente de hematuria macroscópica en un paciente mayor de 50 años es el cáncer de vejiga.**

Síntomas del tracto urinario inferior

Síntomas de irritación

La *polaquiuria* es uno de los síntomas urológicos más frecuentes. El adulto normal orina cinco a seis veces por día con la eliminación de un volumen de alrededor de 300 mL con cada micción. **La polaquiuria se debe a un aumento de la cantidad de orina excretada (poliuria) o a una menor capacidad vesical**. Si el paciente elimina grandes cantidades de orina con mucha frecuencia padece poliuria y debe estudiarse para descartar diabetes mellitus o insípida, o una ingestión excesiva de líquido. Las causas de disminución de la capacidad vesical incluyen la obstrucción del tracto de salida vesical (con menor distensibilidad, aumento de la orina residual y disminución de la capacidad funcional por irritación), vejiga neurogénica con mayor sensibilidad y menor distensibilidad, presión de fuentes extrínsecas o ansiedad. **La distinción entre los síntomas irritativos y obstructivos permitirá que el médico sagaz arribe al diagnóstico diferencial correcto.**

La *nocturia* es la polaquiuria nocturna. En condiciones normales, los adultos no se levantan más de dos veces

por noche para orinar. Al igual que en el caso de la polaquiuria, la nocturia puede ser secundaria a un aumento del volumen urinario o a una disminución de la capacidad vesical. **La polaquiuria diurna sin nocturia en general es de origen psicógeno y se relaciona con la ansiedad. La nocturia sin polaquiuria puede observarse en un paciente con insuficiencia cardíaca congestiva y edema periférico en el que el volumen intravascular y la excreción de orina aumentan con la posición de decúbito dorsal. La capacidad de concentración renal disminuye con la edad; por lo tanto, la producción de orina en el paciente geriátrico aumenta por la noche, cuando el flujo sanguíneo renal se incrementa como consecuencia de la posición en decúbito.** En general, la nocturia puede atribuirse a una poliuria nocturna (sobreproducción nocturna de orina), a una capacidad vesical disminuida o a ambas (Weiss y Blaivas, 2000). La nocturia también puede observarse en personas que beben gran cantidad de líquido a la noche, sobre todo bebidas con cafeína y alcohol, que poseen un efecto diurético intenso. En ausencia de estos factores, la nocturia refleja un problema funcional secundario a una obstrucción del cuello vesical, a una disminución de la distensibilidad vesical o a ambos.

La *disuria* es el dolor durante la micción, por lo general debido a inflamación. **Este dolor no suele percibirse en el área vesical sino que se refiere al meato uretral.** El dolor que aparece durante el comienzo de la micción puede indicar patología uretral, mientras que el que se presenta al final (estranguria) por lo general es de origen vesical. La disuria a menudo se acompaña de polaquiuria y micción imperiosa.

Síntomas obstructivos

La *disminución de la fuerza de la micción* suele ser secundaria a una obstrucción del tracto de salida vesical y por lo general es resultado de hipertrofia prostática benigna o estrechez uretral. De hecho, excepto en los grados graves de obstrucción, **la mayoría de los pacientes no tiene conciencia de un cambio en la fuerza y el calibre de su chorro urinario**. Estos cambios por lo general se presentan de forma gradual y la mayoría de los pacientes no suele advertirlo. Los otros síntomas obstructivos señalados más adelante se reconocen más a menudo y en general son secundarios a la obstrucción del tracto de salida vesical en los hombres por hipertrofia prostática benigna o estrechez uretral.

La *dificultad en el inicio de la micción* se caracteriza por una demora en el comienzo de la evacuación urinaria. En condiciones normales, la micción comienza dentro del segundo de la relajación del esfínter urinario, pero puede demorarse en los hombres con obstrucción del tracto de salida vesical.

La *intermitencia* se refiere a la interrupción involuntaria del chorro urinario durante la micción. Más a menudo es resultado de una obstrucción prostática con oclusión intermitente del chorro urinario por los lóbulos prostáticos laterales.

El *goteo posmiccional* designa el escape terminal de gotas de orina al final de la micción. **Es secundario a una pequeña cantidad de orina residual en la uretra bulbar o prostática que por lo general es "exprimida de forma retrógrada" hacia la vejiga al final de la micción** (Stephenson y Farrar, 1977). En los hombres que tienen una obstrucción del tracto de salida vesical, esta orina se escapa hacia la uretra bulbar y se elimina al final de la micción. Los hombres a menudo intentan evitar mojarse la ropa sacudiendo el pene al final de la micción. De hecho, esto no es eficaz, y el problema se resuelve con más facilidad mediante la compresión manual de la uretra bulbar en el periné y el secado del meato uretral con papel. El goteo posmiccional a menudo es un síntoma temprano de obstrucción uretral relacionada con hipertrofia prostática benigna, pero por sí solo rara vez exige tratamiento.

El *esfuerzo* se refiere al uso de la musculatura abdominal para evacuar. En condiciones normales no es necesario que un hombre realice una maniobra de Valsalva, salvo al final de la micción. El aumento del esfuerzo durante la micción es un síntoma de obstrucción del tracto de salida vesical.

Es importante que el urólogo diferencie los síntomas de irritación del tracto urinario inferior de los síntomas obstructivos. Esto ocurre más a menudo cuando se evalúan hombres con hipertrofia prostática benigna. Aunque ésta es sobre todo obstructiva, produce cambios en la distensibilidad vesical que conducen a un aumento de los síntomas irritativos. De hecho, los hombres con hipertrofia prostática benigna es más común que se presenten con síntomas irritativos que obstructivos, y el síntoma de presentación más frecuente ese la nocturia. **El urólogo debe tener cuidado de no atribuir los síntomas de irritación a una hipertrofia prostática benigna, a menos que haya evidencia documentada de obstrucción.** En general, los síntomas del tracto urinario inferior son inespecíficos y pueden ser secundarios a una amplia variedad de trastornos neurológicos y a un agrandamiento prostático (Lepor y Machi, 1993). A este respecto se mencionan dos ejemplos importantes. **Los pacientes con carcinoma plano in situ de alto grado de la vejiga pueden presentarse con síntomas irritantes urinarios.** El urólogo debe estar en particular atento al diagnóstico de un carcinoma in situ en los hombres que se presentan con síntomas irritativos, antecedentes de tabaquismo y hematuria microscópica. En nuestra experiencia, atendimos a un hombre de 54 años que se presentó con estos antecedentes y se trató por hipertrofia prostática benigna durante dos años antes de establecer el diagnóstico de cáncer de vejiga. Cuando se determinó el diagnóstico correcto, el paciente había desarrollado una enfermedad invasiva del músculo y necesitó una cistectomía para su curación.

El segundo ejemplo importante son los síntomas irritativos como resultado de la enfermedad neurológica, como accidentes cerebrovasculares, diabetes mellitus y enfermedad de Parkinson. La mayoría de las enfermedades neurológicas que encuentra el urólogo tiene una etiología en la neurona motora superior y conduce a la pérdida de la inhibición cortical de la micción con una menor distensibilidad vesical resultante y síntomas miccionales irritativos. El urólogo debe ser en extremo cuidadoso en descartar enfermedad neurológica subya-

cente antes de realizar una cirugía para aliviar la obstrucción del tracto de salida vesical. No solo es posible que esa cirugía no alivie los síntomas irritativos del paciente sino también puede conducir a una incontinencia urinaria permanente.

Desde su introducción en 1992, **el índice de síntomas de la American Urological Association (AUA) se utilizó con amplitud y se validó como un medio importante para evaluar a los hombres con síntomas del tracto urinario inferior** (Barry y col., 1992). El puntaje original de síntomas de la AUA se basaba en las respuestas a cinco preguntas relacionadas con polaquiuria, nocturia, chorro urinario débil, dificultad en la iniciación de la micción, intermitencia, evacuación vesical incompleta y urgencia. El International Prostate Symptom Score (I-PSS) incluye estas siete preguntas y una sobre calidad global de vida (cuadro 3-1). El puntaje total de los síntomas varía de 0 a 35 y los puntajes de 0 a 7, 8 a 19 y 20 a 35 indican síntomas del tracto urinario inferior leves, moderados y graves, respectivamente. El I-PSS es una herramienta útil tanto para el manejo clínico de los hombres con síntomas del tracto urinario inferior como para los estudios de investigación relativos al tratamiento médico y quirúrgico de los hombres con disfunción miccional.

Hay limitaciones en el uso de los índices de síntomas y es importante que el médico analice con el paciente sus respuestas. Se demostró que se requiere un nivel de lectura de 6° grado para comprender el I-PSS y algunos pacientes con trastornos neurológicos y demencia también pueden tener cierta dificultad para completar el puntaje de síntomas (MacDiarmid y col., 1998). Además, este puntaje, así como los síntomas miccionales obstructivos e irritativos, es inespecífico y los síntomas pueden ser causados por distintos trastornos además de la hipertrofia prostática benigna. Se demostró que se presentan puntajes similares de síntomas en hombres y mujeres pareados

Cuadro 3-1. *Puntaje internacional de los síntomas prostáticos (I-PSS)*

Nombre del paciente / *Fecha de nacimiento* / *Fecha de realización*	*En absoluto*	*Menos de 1 vez en 5*	*Menos del 50% de las veces*	*Alrededor del 50% de las veces*	*Más del 50% de las veces*	*Casi siempre*	*Su puntaje*
1. Evacuación incompleta En el último mes, ¿con qué frecuencia tuvo la sensación de no evacuar su vejiga de forma completa al terminar de orinar?	0	1	2	3	4	5	
2. Polaquiuria En el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido que orinar otra vez menos de dos horas después de terminar de orinar?	0	1	2	3	4	5	
3. Intermitencia En el último mes, ¿con qué frecuencia observó que se detenía y comenzaba otra vez varias veces cuando orinaba?	0	1	2	3	4	5	
4. Urgencia miccional En el último mes, ¿con qué frecuencia observó que era difícil posponer la micción?	0	1	2	3	4	5	
5. Chorro débil En el último mes, ¿con qué frecuencia tuvo un chorro urinario débil?	0	1	2	3	4	5	
6. Esfuerzo En el último mes, ¿con qué frecuencia pujó o hizo fuerza para comenzar a orinar?	0	1	2	3	4	5	
	Ninguna	*1 vez*	*2 veces*	*3 veces*	*4 veces*	*5 veces o más*	
7. Nocturia En el último mes, ¿por lo general cuántas veces se levantó para orinar desde el momento en que se fue a la cama por la noche hasta el momento en que se levantó por la mañana?	0	1	2	3	4	5	

Puntaje total del I-PSS *Calidad de vida debida por síntomas urinarios*	*Encantado*	*Cómodo*	*Bastante satisfecho*	*Mixto –aproximadamente satisfecho e insatisfecho por igual–*	*Bastante insatisfecho*	*Infeliz*	*Terrible*
Si fuera a pasar el resto de su vida con el mismo trastorno urinario que tiene ahora, ¿cómo se sentiría?	0	1	2	3	4	5	6

Tomado de Cockett ATK, Aso Y, Denis L y col.: The Second International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). En: Cockett ATK, Aso Y, Chatelain C y col.: (eds.). The Second International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Paris, Scientific Communication International, 1994, p. 553.

por edad de 55 a 79 años (Lepor y Machi, 1993). **A pesar de estas limitaciones, el I-PSS es un auxiliar simple para evaluar a los hombres con síntomas del tracto urinario inferior y puede utilizarse en el estudio inicial de los que presentan síntomas del tracto urinario inferior y en el examen de la respuesta al tratamiento.**

Incontinencia

La *incontinencia urinaria* es la pérdida involuntaria de orina. El interrogatorio cuidadoso del paciente incontinente a menudo determina la etiología. La incontinencia urinaria puede subdividirse en cuatro categorías:

1. *Incontinencia continua.* Se refiere a la pérdida involuntaria de orina todo el tiempo y en todas las posiciones. **Es más común que se deba a una fístula del tracto urinario que evita el esfínter uretral.** El tipo más frecuente de fístula que conduce a incontinencia urinaria es una fístula vesicovaginal por lo general secundaria a cirugía ginecológica, irradiación o traumatismo obstétrico. Con menor asiduidad pueden producirse fístulas ureterovaginales por etiologías similares.

Una segunda causa importante de incontinencia continua es un uréter ectópico que entra en la uretra o en el tracto genital femenino. Por lo general un uréter ectópico drena un pequeño segmento displásico del polo superior del riñón, y la cantidad de pérdida de orina puede ser muy pequeña. Estos pacientes pueden evacuar la mayor parte de su orina con normalidad, pero tienen una cantidad continua de pérdida pequeña de orina que puede diagnosticarse erróneamente durante muchos años como una secreción vaginal crónica. En nuestra experiencia, atendimos a una mujer de 30 años –que tenía un diagnóstico erróneo de enuresis en la infancia y una secreción vaginal crónica en la vida adulta– cuya pérdida de orina se corrigió por completo mediante la exéresis quirúrgica del segmento displásico del polo superior de su riñón derecho. **Los uréteres ectópicos nunca producen incontinencia urinaria en los hombres**, porque siempre entran en el cuello vesical o la uretra prostática proximales al esfínter uretral externo.

2. *Incontinencia de esfuerzo.* La incontinencia urinaria de esfuerzo es el escape súbito de orina asociado con tos, estornudo, ejercicio u otras actividades que aumentan la presión intraabdominal. Durante estas actividades la presión intraabdominal se eleva en forma transitoria por encima de la resistencia uretral, lo que conduce al escape súbito de una cantidad por lo general pequeña de orina. La incontinencia de esfuerzo es más común en las mujeres luego del parto o la menopausia, y se relaciona con una pérdida del soporte vaginal anterior y con el debilitamiento de los tejidos pelvianos. También se observa en los hombres luego de la cirugía prostática, sobre todo la prostatectomía radical, en la que puede haber una lesión del esfínter uretral externo. **Es difícil manejar con fármacos una incontinencia urinaria de esfuerzo; los casos más graves suelen tratarse mejor mediante cirugía.**

3. *Incontinencia con urgencia miccional.* La incontinencia con urgencia miccional es el escape brusco de orina precedido por un deseo fuerte de orinar. Este síntoma se observa en general en pacientes con cistitis, vejiga neurogénica y obstrucción avanzada del tracto de salida vesical con pérdida secundaria de la distensibilidad vesical. Es importante distinguir la incontinencia con urgencia miccional de la de esfuerzo por dos razones. Primero, **la incontinencia con urgencia puede ser el resultado de la patología secundaria subyacente, que debe identificarse**; el tratamiento de este problema primario, como la infección o la obstrucción del tracto de salida vesical, puede conducir a la resolución de la incontinencia con urgencia miccional. Segundo, **los pacientes con incontinencia con urgencia miccional no suelen ser candidatos para la corrección quirúrgica, sino para un tratamiento con agentes farmacológicos** que aumentan la distensibilidad vesical, la resistencia uretral o ambas.

4. *Incontinencia por rebosamiento.* La *incontinencia por rebosamiento*, a menudo denominada *incontinencia paradójica*, es secundaria a una retención urinaria prolongada y a volúmenes de orina residual elevados. En estos pacientes la vejiga está distendida en forma crónica y nunca se vacía por completo. La orina puede gotear en pequeñas cantidades a medida que la vejiga se rebasa. Es particularmente probable que ello se produzca por la noche cuando es menos factible que el paciente inhiba el escape de orina. **La incontinencia por rebosamiento se denominó incontinencia paradójica porque a menudo puede curarse al aliviar la obstrucción del tracto de salida vesical.** Sin embargo, a menudo es difícil arribar al diagnóstico de incontinencia por rebosamiento mediante el interrogatorio y el examen físico solos, sobre todo en el paciente obeso, en quien puede ser difícil percutir la vejiga distendida. En general, el transcurso se desarrolla en un período considerable y es posible que los pacientes no tengan conocimiento de que su evacuación vesical es incompleta. Por lo tanto, **todo sujeto con incontinencia significativa debe ser evaluado con una medición del volumen de orina residual posmiccional**.

Enuresis

La *enuresis* se refiere a la incontinencia urinaria que se produce durante el sueño. Por lo general se presenta en niños de hasta 3 años, **pero puede persistir hasta en el 15% de ellos a los 5 años y en un 1% hasta los 15 años** (Forsythe y Redmond, 1974). La enuresis debe distinguirse de la incontinencia continua, que se presenta durante el día y la noche, y que en una niña pequeña por lo general indica la presencia de un uréter ectópico. Todos los niños mayores de 6 años con enuresis deben someterse a una evaluación urológica, **aunque en la mayor parte de los casos no se detectará patología significativa alguna.**

Disfunción sexual

La disfunción sexual masculina a menudo se utiliza como sinónimo de *impotencia* o *disfunción eréctil*, aunque la primera se refiere de manera específica a la incapacidad para lograr y mantener una erección suficiente para el coito. En los pacientes que se presentan con "impotencia" se debe realizar un interrogatorio cuidadoso

para descartar otros trastornos sexuales masculinos, como pérdida de la libido, ausencia de emisión, ausencia de orgasmo y, más comúnmente, eyaculación prematura. Es obvia la importancia de identificar el problema preciso antes de proseguir con una mayor evaluación y un tratamiento.

Pérdida de la libido

Dado que los andrógenos ejercen una influencia importante sobre el deseo sexual en el hombre, una disminución de la libido puede indicar deficiencia de andrógenos secundaria a deficiencia hipofisaria o testicular. Esta posibilidad puede evaluarse en forma directa **mediante la determinación de los niveles plasmáticos de testosterona, que cuando son anormales deben evaluarse además con una determinación de las gonadotrofinas y la prolactina en suero**. Dado que la cantidad de testosterona necesaria para mantener la libido suele ser inferior a la requerida para la estimulación completa de la próstata y las vesículas seminales, los pacientes con hipogonadismo también pueden notar disminución o ausencia de eyaculación. Por el contrario, si el volumen de semen es normal, es improbable que los factores endocrinos sean responsables de la pérdida de la libido. Una disminución de la libido también puede ser resultado de depresión y distintas enfermedades médicas que afectan la salud y el bienestar general.

Impotencia

La *impotencia* se refiere de manera específica a la incapacidad de lograr y mantener una erección suficiente para el coito. **Una anamnesis cuidadosa a menudo determinará si el problema es sobre todo psicógeno u orgánico.** En los hombres con impotencia psicógena el trastorno a menudo se desarrolla bastante rápidamente en forma secundaria a un acontecimiento precipitante, como tensión o un cambio en el matrimonio, o la pérdida de un compañero sexual. En los hombres con impotencia orgánica, el trastorno por lo general se desarrolla de forma más insidiosa y a menudo puede estar ligado a la edad creciente u otros factores de riesgo subyacentes.

Al evaluar a los hombres con impotencia es importante determinar si el problema se presenta en todas las situaciones. Es posible que muchos hombres que comuniquen impotencia no tengan coitos con una pareja pero sí con otra. Asimismo, es importante determinar si pueden lograr erecciones normales con formas alternativas de estimulación sexual (p. ej., masturbación, videos eróticos). Por último, se debe interrogar al paciente si observa erecciones nocturnas o matinales tempranas. En general, **los que pueden lograr erecciones adecuadas en algunas situaciones pero no en otras tienen una impotencia primariamente psicógena más que orgánica**.

Ausencia de eyaculación

La ausencia de eyaculación puede ser resultado de varias causas: 1) deficiencia de andrógenos, 2) desnervación simpática, 3) agentes farmacológicos y 4) cirugía del cuello vesical y la próstata. La deficiencia de andrógenos deriva en una disminución de las secreciones de la próstata y las vesículas seminales con reducción o pérdida del volumen seminal. La simpatitectomía o una cirugía retroperitoneal extensa, sobre todo una linfadenectomía retroperitoneal para un cáncer de testículo, pueden interferir con la inervación autonómica de la próstata y las vesículas seminales, lo que conduce a la ausencia de contracción del músculo liso y de emisión seminal en el momento del orgasmo. Los agentes farmacológicos, sobre todo los antagonistas α-adrenérgicos, pueden interferir con el cierre del cuello vesical en el momento del orgasmo y conducir a una eyaculación retrógada. Asimismo, la cirugía previa del cuello vesical o de la uretra prostática, sobre todo la resección transuretral de la próstata, puede interferir con el cierre del cuello vesical y conducir a la eyaculación retrógrada. Por último, puede desarrollarse una eyaculación retrógrada espontánea en los hombres diabéticos.

Los pacientes que manifiestan ausencia de eyaculación deben ser interrogados sobre la pérdida de la libido u otros síntomas de deficiencia de andrógenos, fármacos actuales, diabetes y cirugía previa. Una anamnesis cuidadosa por lo general determinará la causa de este problema.

Ausencia de orgasmo

La anorgasmia suele tener origen psicógeno o generarse por ciertos fármacos utilizados para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas. Sin embargo, a veces puede deberse a una disminución de la sensibilidad peniana debido a un deterioro de la función de los nervios pudendos. Esto es más común en diabéticos con neuropatía periférica. Los hombres que experimentan anosgarmia en relación con una disminución de la sensibilidad peniana deben someterse a pruebas vibratorias en el pene y otras evaluaciones neurológicas, según estén indicadas.

Eyaculación prematura

Los hombres que manifiestan eyaculación prematura deben ser interrogados con cuidado, porque éste obviamente es un síntoma subjetivo. Es frecuente que los hombres eyaculen dentro de los 2 minutos de iniciado el coito y muchos de los que manifiestan eyaculación prematura en realidad tienen una función sexual normal con expectativas anormales. Sin embargo, hay hombres con eyaculación prematura verdadera que alcanzan el orgasmo menos de un minuto después de iniciado el coito. **Este problema casi siempre es psicógeno** y es mejor que lo trate un psicólogo clínico o un psiquiatra especializado en el tratamiento de este problema y otros aspectos psicológicos de la disfunción sexual masculina. Con asesoramiento y modificaciones apropiadas en la técnica sexual, este problema por lo general puede superarse. Como alternativa, se demostró que el tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina, como sertralina y fluoxetina es útil en estos casos (Murat Basar y col., 1999).

Hemospermia

La *hemospermia* es la presencia de sangre en el líquido seminal. **Casi siempre es resultado de la inflamación inespecífica de la próstata, las vesículas seminales o ambas y se resuelve de forma espontánea, por lo general en varias semanas.** A menudo se presenta después de un período prolongado de abstinencia sexual y la observamos varias veces en los hombres cuyas esposas se encuentran en las últimas semanas del embarazo. Los pacientes con hemospermia que persiste más allá de varias semanas deben someterse a otra evaluación urológica porque pocas veces se identifica una etiología subyacente. Debe realizarse un examen genital y rectal para excluir tuberculosis, se debe realizar un antígeno prostático específico (PSA) y un examen rectal para descartar carcinoma de próstata y una citología urológica para excluir la posibilidad de carcinoma de células transicionales de la próstata. Sin embargo, debemos destacar que la **hemospermia casi siempre se resuelve de forma espontánea y pocas veces se asocia con alguna patología urológica significativa**.

Neumaturia

La *neumaturia* es la evacuación de gas en la orina. En los sujetos que en época no reciente recibieron instrumentación del tracto urinario o en los que se colocó un catéter uretral, casi siempre se **debe a una fístula entre el intestino y la vejiga. Son causas frecuentes la diverticulitis, el carcinoma del colon sigmoides y la enteritis regional (enfermedad de Crohn).** En raras ocasiones algunos pacientes con diabetes mellitus pueden tener infecciones formadoras de gas, con liberación de dióxido de carbono por fermentación de altas concentraciones de azúcar en la orina.

Secreción uretral

La secreción uretral es el síntoma más frecuente de infección venérea. Una secreción purulenta espesa, profusa, amarillenta a grisácea es típica de la uretritis gonocócica; la secreción en los pacientes con uretritis inespecífica suele ser escasa y acuosa. Una secreción sanguinolenta sugiere carcinoma de la uretra.

Fiebre y escalofríos

Puede presentarse fiebre y escalofríos con una infección en cualquier sitio del tracto genitourinario, pero se observan con más asiduidad en los pacientes con pielonefritis, prostatitis o epididimitis. **Cuando se asocian con una infección urinaria, la fiebre y los escalofríos pueden indicar septicemia y requerir tratamiento de emergencia para aliviar la obstrucción.**

Antecedentes médicos

Los antecedentes médicos son en extremo importantes porque a menudo proporcionan indicios sobre el diagnóstico actual del paciente. Deben obtenerse de una forma ordenada y secuencial.

Enfermedades médicas previas con secuelas urológicas

Es obvio que hay muchas enfermedades médicas que pueden afectar el sistema genitourinario y es importante prestar atención y registrarlas. **Los pacientes con diabetes mellitus a menudo desarrollan una disfunción autonómica que puede conducir a un deterioro de la función urinaria y sexual.** El antecedente de tuberculosis puede ser importante en un sujeto que se presenta con deterioro de la función renal, obstrucción ureteral o infecciones crónicas e inexplicables del tracto urinario. Los individuos con hipertensión tienen mayor riesgo de disfunción sexual porque es más probable que presenten una enfermedad vascular periférica y porque muchos de los fármacos que se utilizan para tratar la hipertensión a menudo producen impotencia. Los pacientes con enfermedades neurológicas, como esclerosis múltiple, también es más probable que desarrollen disfunción urinaria y sexual. **De hecho, el 5% de los que tienen esclerosis múltiple que se diagnosticó con anterioridad se presenta con síntomas urinarios como primera manifestación de la enfermedad** (Blaivas y Kaplan, 1988). Como mencionamos antes, en los hombres con obstrucción del tracto de salida vesical es importante conocer los trastornos neurológicos preexistentes. **El tratamiento quirúrgico de la obstrucción del tracto de salida vesical en presencia de hiperreflexia del detrusor puede conducir a una mayor incontinencia urinaria en el posoperatorio.** Por último, los pacientes con anemia de células falciformes se encuentran propensos a algunos trastornos urológicos, como necrosis papilar y disfunción eréctil secundaria a un priapismo recurrente. Es obvio que hay muchas otras enfermedades con secuelas neurológicas y es importante que el urólogo realice una anamnesis cuidadosa a este respecto.

Antecedentes familiares

Asimismo, es importante obtener los antecedentes familiares detallados porque muchas enfermedades son de etiología genética, familiar o ambas. Son ejemplos de enfermedades genéticas la poliquistosis renal del adulto, la esclerosis tuberosa, la enfermedad de von Hippel-Lindau, la acidosis tubular renal y la cistinuria; éstos son solo algunos ejemplos comunes y bien reconocidos.

Además de estas enfermedades de predisposición genética conocida, hay otros trastornos en los que no se ha dilucidado un patrón preciso de herencia, pero que tienen una tendencia familiar clara. Se sabe bien o que los individuos con antecedentes familiares de urolitiasis tienen mayor riesgo de formar cálculos. En época más reciente se reconoció que **del 8 al 10% de los hombres con cáncer de próstata tiene una forma familiar de la enfermedad que tiende a desarrollarse alrededor de una década antes que el tipo más frecuente de cáncer de próstata** (Bratt, 2000). Hay otros trastornos familiares que se mencionan en otro sitio del texto, pero basta con

afirmar de nuevo que la obtención de un interrogatorio cuidadoso de las enfermedades previas y los antecedentes familiares de enfermedad urológica puede ser en extremo útil para establecer el diagnóstico correcto.

Medicaciones

También es importante obtener una lista precisa y completa de los fármacos actuales porque muchos intervieren con la función urinaria y sexual. Por ejemplo, **la mayoría de los antihipertensivos interfieren con la función eréctil y el cambio de fármacos a veces puede mejorar la función sexual**. Asimismo, **muchos de los psicotrópicos interfieren con la eyaculación y el orgasmo**. En nuestra experiencia reciente, nos consultó un hombre que se presentó con anorgasmia. Había consultado a varios médicos sin conseguir mejoría alguna a su problema. Cuando obtuvimos sus antecedentes médicos el paciente mencionó que había estado recibiendo un agente psicotrópico para una depresión transitoria durante varios años, y su anorgasmia se resolvió cuando se suspendió este fármaco que ya no necesitaba. La lista de fármacos que afectan la función urinaria y sexual es exhaustiva, pero es necesario registrar cada uno e investigar sus efectos colaterales para asegurarse de que el problema del paciente no se relaciona con él. En el cuadro 3-2 se presenta una lista de los fármacos frecuentes que pueden producir efectos colaterales urológicos.

Cuadro 3-2. *Fármacos asociados con efectos colaterales urológicos*

Efectos colaterales urológicos	*Clase de fármaco*	*Ejemplos específicos*
Disminución de la libido	Antihipertensivos	Hidroclorotiazida Propranolol
Disfunción eréctil	Agentes psicotrópicos	Benzodiacepinas Antidepresivos
Disfunción de la eyaculación	Antagonistas alfaadrenérgicos	Prazosín Tamsulosina Alfametildopa
	Agentes psicotrópicos	Fenotiazinas Antidepresivos
Priapismo	Antipsicóticos	Fenotiazinas
	Antidepresivos	Trazodona
	Antihipertensivos	Hidralazina Prazosín
Disminución de la espermatogénesis	Agentes quimioterápicos	Agentes alquilantes
	Fármacos que pueden provocar abuso	Marihuana Alcohol Nicotina
	Fármacos que afectan la función endocrina	Antiandrógenos Prostaglandinas
Incontinencia o alteración de la evacuación	Estimulantes directos del músculo liso	Histamina Vasopresina
	Otros	Furosemida Ácido valproico
	Relajantes del músculo liso	Diazepam
	Relajantes del músculo estriado	Baclofeno
Retención urinaria o síntomas miccionales obstructivos	Agentes anticolinérgicos o relajantes musculotrópicos	Oxibutinina Diazepam Flavoxato
	Bloqueantes de los canales del calcio	Nifedipina
	Agentes antiparkinsonianos	Carbidopa Levodopa
	Agonistas alfaadrenérgicos	Seudoefedrina Fenilefrina
	Antihistamínicos	Loratadina Difenhidramina
Insuficiencia renal aguda	Antimicrobianos	Aminoglucósidos Penicilinas Cefalosporinas Anfotericina
	Agentes quimioterápicos	Cisplatino
	Otros	Agentes antiinflamatorios no esteroides Fenitoína
Ginecomastia	Antihipertensivos	Verapamilo
	Agentes cardíacos	Digoxina
	Agentes gastrointestinales	Cimetidina Metoclopramida
	Agentes psicotrópicos	Fenotiazinas
	Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina Imipramina

Procedimientos quirúrgicos previos

Es importante conocer las operaciones previas, en particular con un paciente en el que se planea una cirugía. Es obvio que las operaciones previas pueden hacer más difíciles las ulteriores. Cuando la cirugía previa se realizó en una región anatómica similar, vale la pena intentar obtener el informe de la operación anterior. En nuestra experiencia este pequeño esfuerzo adicional fue recompensado en muchas ocasiones al proporcionar una explicación clara de la cirugía previa del paciente que simplificó mucho la operación ulterior. En general, **es útil obtener tanta información como sea posible antes de intentar cualquier cirugía, porque la mayoría de las sorpresas que se presentan en el quirófano son desdichadas**.

Tabaquismo y alcoholismo

El tabaquismo y el consumo de alcohol están ligados con claridad con algunos trastornos urológicos. **El tabaquismo se asocia con un mayor riesgo de carcinoma urotelial, sobre todo cáncer de vejiga, y con mayor enfermedad periférica y disfunción eréctil. El alcoholismo crónico puede conducir a una neuropatía autonómica y periférica con deterioro resultante en las funciónes urinaria y sexual. También puede deteriorar el metabolismo hepático de los estrógenos y conducir a una menor testosterona en suero, atrofia testicular y disminución de la libido.**

Además de los efectos urológicos directos del tabaquismo y el consumo de alcohol, los pacientes que fuman y beben en forma activa en el momento de la cirugía corren mayor riesgo de complicaciones perioperatorias. Los fumadores tienen mayor riesgo de complicaciones pulmonares y cardíacas. Siempre que sea posible **se debe dejar de fumar como mínimo 8 semanas antes de la cirugía para optimizar la función pulmonar** (Warner y col., 1989). Si no se puede, como mínimo se debe

dejar de fumar 48 horas antes de la intervención, porque redundará en una mejoría importante de la función cardiovascular. Asimismo, los alcóholicos crónicos corren mayor riesgo de hepatotoxicidad y problemas consiguientes en la coagulación en el posoperatorio. Además, los alcóholicos que siguen bebiendo hasta el momento de la cirugía pueden experimentar **abstinencia alcóholica aguda durante el posoperatorio, que puede poner en peligro la vida. La administración profiláctica de lorazepam (Ativan) reduce mucho el riesgo de esta complicación importante.**

Alergias

Por último, debe interrogarse acerca de las alergias a los fármacos porque, como es obvio, deben evitarse en el tratamiento del paciente. **Todas las alergias a fármacos deben destacarse en negrita en la tapa de la historia del paciente** para evitar complicaciones por exposición inadvertida.

En resumen en todo paciente debe obtenerse un interrogatorio médico cuidadoso y detallado, que incluya el síntoma principal y la historia de la enfermedad actual, los antecedentes médicos y los familiares. Lamentablemente limitaciones de tiempo a menudo hacen difícil que el médico tome el tiempo necesario para obtener una historia completa. Un sustituto razonable es contratar a una enfermera entrenada o a otro profesional de la salud, para que sea el primero en ver al paciente. Mediante el empleo de un formato estándar de historia, puede obtenerse gran parte de la información analizada en una entrevista preliminar. Entonces el urólogo solo debe llenar los espacios en blanco, hacer que el paciente desarrolle aspectos que puedan ser relevantes de su historia médica y realizar luego un examen físico completo.

EXAMEN FÍSICO

Un examen físico completo y detallado es un componente esencial en la evaluación de los pacientes que se presentan con una enfermedad urológica. Si bien es tentador confiar en los análisis de laboratorio y en los estudios radiológicos, **el examen físico a menudo simplifica el proceso y permite que el urólogo seleccione los estudios diagnósticos más apropiados**. Junto con el interrogatorio, el examen físico aún es un componente clave de la evaluación diagnóstica y debe realizarse a conciencia.

Observaciones generales

La inspección visual del paciente permite obtener una impresión general. Es preciso inspeccionar la piel para detectar ictericia o palidez. Debe consignarse el estado nutricional del paciente. **La caquexia es un signo frecuente de cáncer y la obesidad puede reflejar anormalidades endocrinológicas.** En estos casos es importante investigar la presencia de obesidad troncal, una "giba de búfalo" y estrías cutáneas abdominales, signos de hipercorticismo suprarrenal. Por el contrario, la debilidad y la hipopigmentación pueden ser signos de hipocorticismo suprarrenal. **La ginecomastia puede ser un signo de enfermedad endocrinológica, alcoholismo u hormonoterapia previa para cáncer de próstata.** El edema de los genitales y las extremidades inferiores puede asociarse con descompensación cardíaca, insuficiencia renal, síndrome nefrótico u obstrucción de los linfáticos pelvianos, retroperitoneales o de ambos. Las linfadenopatías supraclaviculares pueden acompañar cualquier neoplasia genitourinaria, sobre todo el cáncer de próstata y de testículo; las linfadenopatías inguinales pueden ser secundarias a un carcinoma del pene o la uretra.

Riñones

Los riñones son órganos bilaterales del tamaño de un puño cerrado localizados en un nivel elevado del retroperitoneo. En el adulto suelen ser difíciles de palpar debido a su posición debajo del diafragma y las costillas con abundante musculatura tanto por delante como por detrás. Como resultado de la posición del hígado, el riñón derecho es algo más bajo que el izquierdo. **En los niños y las mujeres delgadas a veces es posible palpar el polo inferior del riñón derecho con la inspiración profunda.** En cambio, en los hombres los riñones no suelen ser accesibles a la palpación y el riñón izquierdo casi siempre es imposible de palpar, salvo que se encuentre anormalmente aumentado de tamaño.

La mejor forma de palpar los riñones es con el paciente en posición en decúbito dorsal. **Los riñones se levantan desde atrás con una mano situada en el ángulo costovertebral** (fig. 3-1). Con el paciente en inspiración profunda, el examinador comprime con firmeza el abdomen anterior inmediatamente por debajo del reborde costal. En el punto de máxima inspiración, puede percibirse el riñón derecho que desciende con el diafragma. Con cada inspiración se puede hacer avanzar la mano del examinador más profunda en el abdomen. Repetimos que en los pacientes de sexo masculino la palpación de los riñones es más difícil debido a que el descenso renal con la inspiración es menor, y a la presencia de capas musculares más gruesas que los rodean. En los niños es más fácil

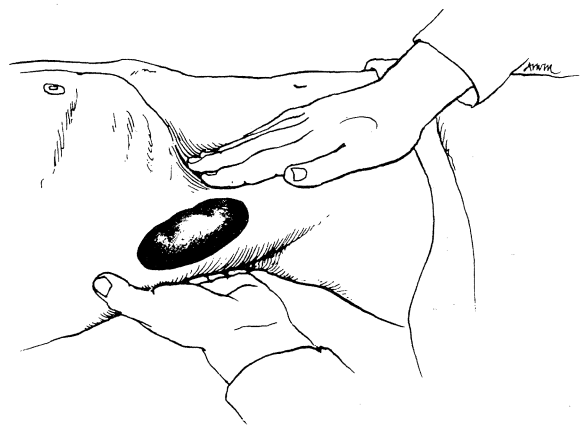


Fig. 3-1. Examen bimanual del riñón. (Tomado de Judge RD, Zuidema GD, Fitzgerald FT [eds]: Clinical Diagnosis, 5th ed. Boston, Little, Brown, 1989, p. 370.)

palpar los riñones por la menor masa corporal. **En los neonatos los riñones pueden palparse con relativa facilidad si se pinza la zona lumbar entre el pulgar por delante y el resto de los dedos sobre el ángulo costovertebral por detrás.**

La transiluminación renal puede ser útil en niños menores de 1 año con una masa lumbar palpable. Estas masas a menudo son de origen renal. Se coloca una linterna o una fuente de luz fibroscópica contra el ángulo costovertebral. **Las masas llenas de líquido como un quiste o una hidronefrosis, producen un brillo rojizo mate en el abdomen anterior. En las masas sólidas, como los tumores, la transiluminación es negativa.** Otras maniobras diagnósticas que pueden ser útiles para examinar los riñones son la percusión y la auscultación. Si bien la inflamación renal puede provocar un dolor mal localizado en la espalda, la percusión del ángulo costovertebral por detrás más a menudo localiza el dolor y la sensibilidad a la palpación con mayor exactitud. La percusión debe realizarse con suavidad porque en un paciente con inflamación renal importante la maniobra puede ser muy dolorosa. En ocasiones la auscultación del abdomen superior durante la inspiración profunda puede poner en evidencia un soplo sistólico asociado con estenosis o aneurisma de la arteria renal. También puede detectarse un soplo en asociación con una gran fístula arteriovenosa renal.

Todo paciente con dolor lumbar también debe ser examinado por una posible irritación de las raíces nerviosas. Las costillas deben palparse con sumo cuidado para descartar exostosis u otra anomalía esquelética, y determinar el punto de máxima sensibilidad a la palpación. **A diferencia del dolor de origen renal, la radiculitis por lo general provoca hiperestesia de la piel suprayacente inervada por el nervio periférico irritado.** Esta hipersensibilidad puede evocarse con el pinchazo de un alfiler o pinzando con los dedos la piel y la grasa suprayacente del área afectada. Por último, **el dolor experimentado durante la fase preeruptiva del herpes zoster que afecta cualquiera de los segmentos entre T11 y L2 también puede simular dolor de origen renal.**

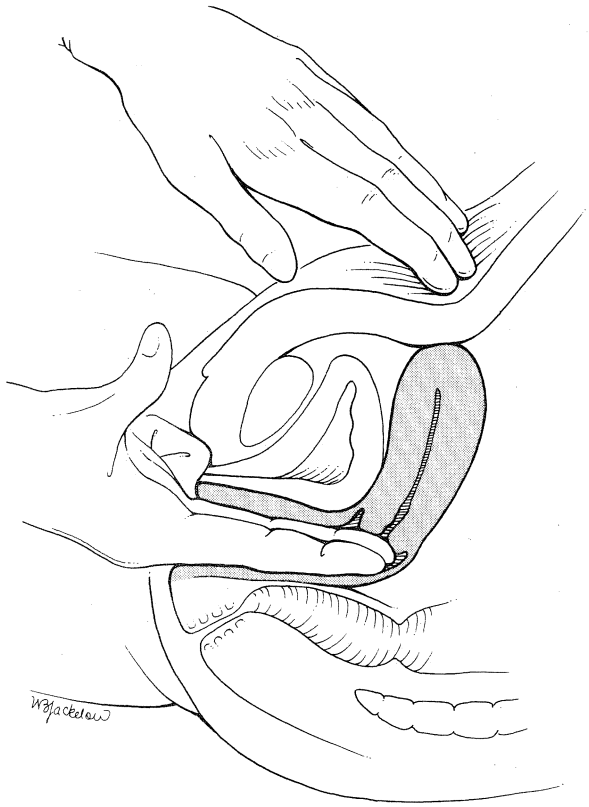


Fig. 3-2. Examen bimanual de la vejiga en la mujer. (Tomado de Swartz MH. Textbook of Physical Diagnosis. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p. 405.)

Hallazgos físicos anormales. Riñones

La anormalidad que se detecta con mayor frecuencia durante el examen renal es una masa. En los pacientes adultos, sobre todo en los que son obesos, puede ser difícil palpar las masas renales, a menos que sean muy grandes. En la mayoría de los casos las masas renales palpables son quistes benignos o tumores renales malignos, y esta diferenciación por lo general muy rara vez puede hacerse sobre la base del examen físico. En los niños a menudo es más fácil palpar las masas renales que en los adultos y pueden ser quísticas (riñón multiquístico, poliquistosis renal, hidronefrosis) o malignas (tumor de Wilms, neuroblastoma). **En los neonatos y niños pequeños, la distinción entre las masas ocupantes quísticas y benignas, y las masas ocupantes sólidas y malignas a menudo puede hacerse mediante la transiluminación.**

Vejiga

La vejiga normal del adulto no puede palparse ni percutirse si contiene menos de 150 mL de orina. En presencia de un volumen vesical de alrededor de 500 mL la vejiga distendida se torna visible en los pacientes delgados en la forma de una masa abdominal en la línea media inferior.

El diagnóstico de distensión vesical es más fácil con la percusión que con la palpación. El examinador debe comenzar por percutir el área inmediatamente por encima de la sínfisis del pubis y continuar hacia arriba hasta que la matidez se convierta en resonancia. En los pacientes delgados y los niños también puede palparse la vejiga si se sobreeleva la columna lumbar con una mano y se presiona la otra hacia la línea media del abdomen inferior.

Un examen bimanual cuidadoso, en lo posible con el paciente anestesiado, es de gran valor para evaluar la extensión regional de un tumor vesical. La vejiga se palpa entre el abdomen y la vagina en la mujer (fig. 3-2) o el recto en el hombre (fig. 3-3). Además de contribuir con la identificación de áreas de induración, **el examen bimanual posibilita que el examinador evalúe la movilidad vesical**; esa información no puede obtenerse mediante técnicas radiológicas, como TC o RM, que arrojan imágenes estáticas.

Hallazgos físicos anormales. Vejiga

La anomalía palpable más frecuente que afecta la vejiga urinaria es una vejiga llena, como resultado de sobre-

distensión. Esto puede producirse en hombres con obstrucción del tracto de salida vesical o uretral por hipertrofia prostática benigna o estrechez uretral. Además, distintos trastornos neurológicos pueden conducir a una escasa evacuación vesical en los hombres y las mujeres. En algunos pacientes pueden palparse grandes tumores o cálculos vesicales, sobre todo con el examen bimanual con el paciente anestesiado. La sensibilidad a la palpación en la región suprapúbica puede indicar cistitis.

Pene

Si el paciente no se sometió a circuncisión debe retraerse el prepucio para descartar un tumor o una balanopostitis (inflamación del prepucio y el glande peniano). **La mayor parte de los cánceres penianos afectan a pacientes no circuncisos y se originan en el prepucio o el glande peniano.** Por lo tanto, un paciente con una secreción peniana sanguinolenta en el que el prepucio no puede retraerse deberá tratarse con una circuncisión o una incisión dorsal para evaluar el glande y la uretra en forma correcta.

Debe consignarse la posición del meato uretral. Éste puede localizarse en el extremo del glande sobre la superficie ventral (hipospadias) o, con mucho menos frecuencia, sobre la superficie dorsal (epispadias). La piel del pene debe examinarse para detectar posibles vesículas superficiales compatibles con herpes simple o úlceras que puedan indicar una infección venérea o un tumor. También debe investigarse la presencia de verrugas venéreas (condiloma acuminado), que se presentan como lesiones irregulares, papilares y aterciopeladas sobre los genitales masculinos.

El meato uretral debe separarse entre el pulgar y el índice para evaluar lesiones neoplásicas o inflamatorias dentro de la fosa navicular. La cara dorsal del cuerpo del pene debe palparse para detectar posibles placas fibróticas o crestas típicas de la enfermedad de Peyronie. El dolor a la palpación a lo largo de la cara ventral del cuerpo del pene sugiere periuretritis, a menudo secundaria a una estrechez de la uretra.

Hallazgos físicos anormales. Pene

Fimosis

La fimosis es un trastorno en el que el prepucio no puede retraerse por detrás de surco del glande del pene. **En los niños menores de cinco años es normal que el prepucio no pueda retraerse**; en cambio, en los niños mayores y los adultos en condiciones normales puede retraerse sin dificultad hasta el surco coronal del glande (Oster, 1968). La fimosis, que por lo general no es dolorosa, a veces puede provocar obstrucción urinaria con distensión y tumescencia del prepucio y conducir a una inflamación crónica y carcinoma.

Parafimosis

La parafimosis es un trastorno en el que el prepucio se retrae y permanece atascado por detrás del glande peniano, lo que aprieta el glande y produce ingurgitación vascular dolorosa y edema. **La parafimosis a menudo es iatrogénica y con frecuencia se produce después del examen médico del pene o de la colocación de un catéter uretral con omisión de la retracción del prepucio a su posición natural.** Puede asociarse con tumefacción pronunciada del glande del pene, lo que impide la reposición del prepucio en su posición normal y obliga a una hendidura dorsal o una circuncisión de urgencia.

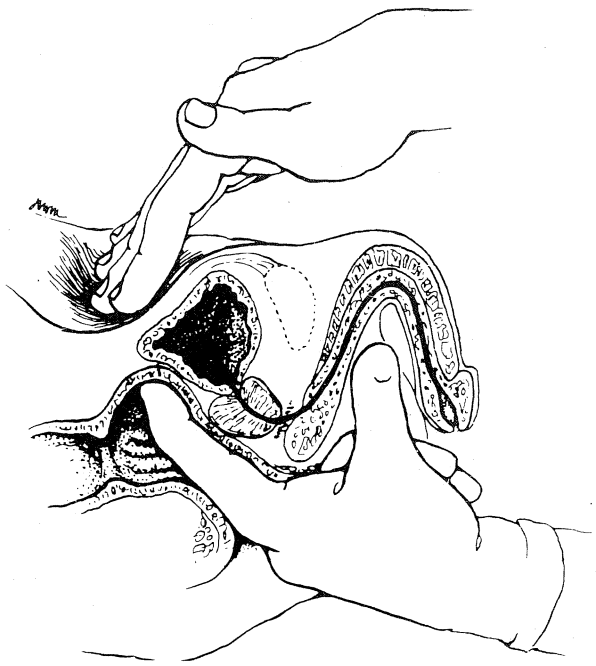


Fig. 3-3. Examen bimanual de la vejiga en el hombre. (Tomado de Judge RD, Zuidema GD, Fitzgerald FT [eds]: Clinical Diagnosis, 5th ed. Boston, Little, Brown, 1989, p. 376.)

Enfermedad de Peyronie

La enfermedad de Peyronie es un trastorno frecuente de etiología desconocida que conduce a una **fibrosis de la túnica albugínea**, la membrana elástica que rodea cada cuerpo cavernoso, y **a la angulación del pene durante la erección**. Esta enfermedad puede ser difícil de diagnosticar con el pene en estado de flaccidez, pero el antecedente de curvatura del pene durante la erección establece el diagnóstico. El examen físico pone en evidencia placas fibrosas o crestas a lo largo del cuerpo del pene. La enfermedad de Peyronie puede ser alarmante para el paciente, que por lo general piensa que puede tratarse de un cáncer. Se lo debe tranquilizar ya que siempre es un trastorno benigno que puede resolverse o estabilizarse en forma espontánea sin tratamiento.

Priapismo

El priapismo es una erección prolongada y dolorosa no relacionada con la actividad sexual. **Con mayor frecuencia afecta a los pacientes con anemia falciforme, pero también puede observarse en un sujeto con un**

cáncer avanzado, trastornos de la coagulación, enfermedad pulmonar y en muchos casos sin una etiología obvia. Estos individuos por lo general se presentan con una erección espontánea y dolorosa de varias horas de duración. El examen físico pone en evidencia que el pene está rígido y levemente doloroso a la palpación; sin embargo, el glande peniano suele estar fláccido.

Hipospadias

El hipospadias es una anomalía congénita en la que el meato uretral se encuentra ubicado a lo largo de la cara ventral del cuerpo del pene o sobre el escroto o el periné en lugar de localizarse en el extremo del pene. **Esta afección es relativamente común y afecta a 1 de cada 300 neonatos de sexo masculino** (Avellan, 1975). En las formas menos graves y más frecuentes, la uretra se localiza en la corona del pene o distal a ella; estos trastornos a menudo no requieren tratamiento salvo con fines estéticos. En las formas menos frecuentes pero más graves el meato se encuentra sobre el cuerpo del pene o en el periné, puede interferir con la micción normal en la posición miccional masculina de pie habitual, y en la vida adulta puede comprometer la fertilidad, porque el semen se deposita en la vagina distal más que en el cuello uterino. Es preferible corregir estos casos en los primeros años de la infancia para evitar los problemas sociales y el trauma psicológico. **Los neonatos que presentan hipospadias y criptorquidia (testículo no descendido) deben evaluarse para la posibilidad de un intersexo, del cual la causa más frecuente es el síndrome adrenogenital.**

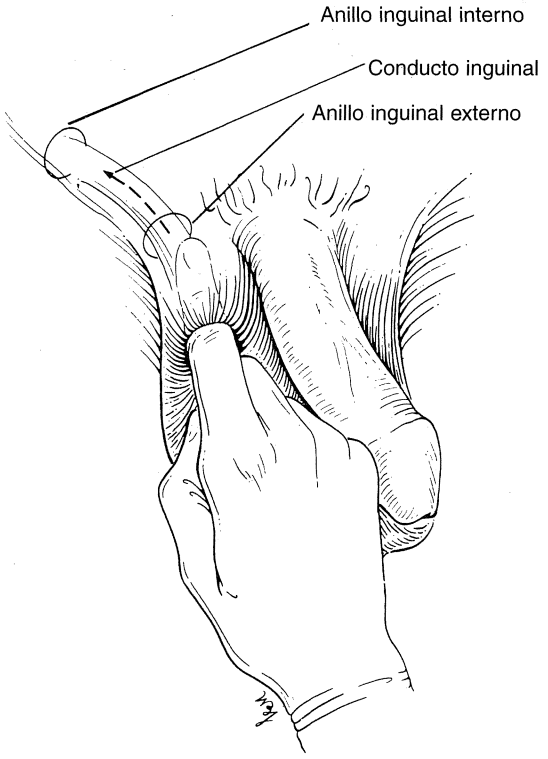


Fig. 3-4. Examen del conducto inguinal. (Tomado de Swartz MH. Textbook of Physical Diagnosis. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p. 376.)

Carcinoma

El carcinoma del pene por lo general se presenta como una lesión elevada y aterciopelada que se origina en el glande del pene o en la superficie interna del prepucio. Como alternativa, puede presentarse como una lesión ulcerativa. Afecta casi con exclusividad a los hombres no circuncisos. Es más frecuente en los países subdesarrollados como consecuencia de una higiene deficiente. Por lo general se trata de un tumor de células escamosas de origen primario en el prepucio y a menudo se asocia con linfadenopatía inguinal palpable.

El escroto y su contenido

El escroto es un saco laxo que contiene los testículos y las estructuras del cordón espermático. La pared del escroto está compuesta por la piel y una capa muscular delgada subyacente. Los testículos normales son de forma ovalada y de consistencia firme y regular; en los adultos, miden alrededor de 6 cm de longitud y unos 4 cm de ancho. Se encuentran suspendidos en el escroto; el testículo derecho por lo general está situado por delante del izquierdo. El epidídimo se ubica por detrás del testículo y es palpable como una cresta tisular separada. El conducto deferente puede palparse por arriba de cada testículo en la forma de un cordón grueso.

El escroto debe inspeccionarse para detectar posibles anormalidades dermatológicas. **Dado que el escroto, a diferencia del pene, está provisto de pelo y glándulas sudoríparas, es un sitio frecuente de infección local y formación de quistes sebáceos.** Los folículos pilosos pueden infectarse y formar fístulas pequeñas sobre la superficie del escroto. Estas lesiones por lo general remiten de forma espontánea pero pueden dar origen a una infección más importante, sobre todo en los sujetos con inmunidad reducida y en los diabéticos. Los pacientes a menudo consultan preocupados por estas lesiones y piensan en la posibilidad de un tumor testicular.

Los testículos deben palparse con suavidad con los extremos de los dedos de ambas manos. En condiciones normales tienen una consistencia firme y elástica con una superficie regular. Si son anormalmente grandes sugieren hipogonadismo o una endocrinopatía, como la enfermedad de Klinefelter. **La palpación de un área firme o indurada en el interior del testículo debe orientar hacia el diagnóstico de tumor maligno hasta que se demuestre lo contrario.** El epidídimo debe ser palpable en la forma de una cresta por detrás de cada testículo. **Las masas ocupantes del epidídimo (espermatocele, quiste, epididimitis) casi siempre son benignas.**

Para investigar una hernia, el dedo índice del médico debe insertarse con suavidad en el escroto e invaginarlo dentro del anillo inguinal externo (fig. 3-4). El escroto debe invaginarse por delante del testículo, y se debe tener cuidado en no elevar el testículo propiamente dicho, lo que es muy doloroso. Una vez localizado el anillo externo, el médico debe colocar los pulpejos de los dedos de su otra mano sobre el anillo inguinal interno y se debe pedir al paciente que ejerza fuerza hacia abajo (maniobra de Valsalva). Una hernia se palpa como una

protrusión clara que desciende contra el pulpejo del dedo índice en el anillo inguinal externo a medida que el paciente ejerce fuerza hacia abajo. Aunque puede ser posible distinguir una hernia inguinal directa, que se origina a través del piso del conducto inguinal, de una indirecta, que prolapsa a través del anillo inguinal interno, esto rara vez es posible y tiene poca importancia clínica dado que el abordaje quirúrgico es en esencia idéntico para ambos trastornos.

El cordón espermático también se examina con el paciente en posición vertical. Un varicocele es una vena espermática tortuosa y dilatada que se torna más obvia cuando el paciente realiza una maniobra de Valsalva. El epidídimo puede palparse una vez más como una cresta de tejido que corre en sentido longitudinal, por detrás de cada testículo. Los testículos deben volverse a palpar entre los dedos de ambas manos, sin ejercer una presión excesiva sobre el testículo en sí, de modo de no causar dolor.

La transiluminación es útil para determinar si las masas escrotales son sólidas (tumor) o quísticas (hidrocele, espermatocele). La masa se ilumina con una linterna pequeña o una fuente luminosa de fibra óptica. Una masa quística permite el pasaje de la luz mientras que en las masas sólidas la transiluminación es negativa.

Hallazgos físicos anormales. El escroto y su contenido

Cáncer de testículo

El hallazgo físico más frecuente en el testículo es una masa. **Con fines prácticos puede considerarse que la mayor parte de las masas ocupantes del testículo son malignas, mientras que casi todas las que se originan en las estructuras del cordón espermático son benignas.** Por lo tanto, es muy importante diferenciar el testículo y el epidídimo durante el examen físico. Los tumores testiculares por lo general se presentan como masas indoloras, firmes e irregulares sobre la superficie del testículo. Suele descubrirlas el paciente por accidente durante la ducha o en un autoexamen. **Los tumores testiculares pueden distinguirse con facilidad de las masas benignas que se originan en el cordón espermático mediante transiluminación y ecografía escrotal.**

Torsión

La torsión es la rotación del testículo sobre el cordón espermático, que trae como consecuencia la estrangulación de los vasos sanguíneos e infarto testicular. **Es más común entre los 12 y los 20 años, aunque con menor frecuencia también se observa durante el primer año de vida.** Estos pacientes suelen presentarse con un cuadro agudo de dolor y tumefacción del testículo afectado. El dolor puede irradiarse hacia la ingle y el abdomen inferior; por lo tanto, puede confundirse con una apendicitis, a menos que el médico examine con cuidado los genitales. Durante el examen físico es difícil diferenciar el testículo del epidídimo debido al edema localizado. Por esta razón a menudo el trastorno se diagnostica por error como una epididimitis. **La edad es el criterio más útil para distinguir la torsión de la epididimitis**, dado que la primera por lo general se produce cerca de la pubertad, mientras que la segunda es más habitual en hombres sexualmente activos, por lo general mayores de 20 años.

Hidrocele

Un hidrocele es una colección de líquido entre la túnica vaginal y el testículo. Estos pacientes se presentan con una tumefacción de instalación progresiva y dolor local del lado afectado del escroto. El examen físico revela aumento de tamaño simétrico y regular de un lado del escroto, en el que es muy difícil palpar el testículo. El diagnóstico se establece mediante transiluminación del escroto. Sin embargo, **dado que alrededor de un 10% de los tumores de testículo se asocia inicialmente con hidrocele reactivo**, es importante asegurarse de que la luz atraviese por completo la lesión y, si hay alguna duda, **el diagnóstico debe confirmarse con una ecografía escrotal ulterior**.

Varicocele

Un varicocele es una vena espermática tortuosa y agrandada por encima del testículo que casi siempre se presenta sobre el lado izquierdo. Estos pacientes ostentan una masa o una tumefacción blanda por encima del testículo, que se manifiesta sobre todo en posición vertical o durante los pujos. Se lo denominó "bolsa de gusanos". Los varicoceles típicos disminuyen de tamaño o pueden desaparecer cuando el paciente está en decúbito dorsal. **Si se instala de forma brusca, afecta el lado derecho o no se reduce de tamaño en la posición de decúbito dorsal debe sospecharse la posibilidad de un tumor retroperitoneal** con obstrucción de la vena espermática en el nivel de su desembocadura en la vena renal del lado izquierdo o en la vena cava inferior a la derecha. En estos casos se encuentra indicada una ecografía o una TC para descartar neoplasia antes de instaurar el tratamiento.

Examen rectal y prostático en el hombre

El tacto rectal debe realizarse en todo hombre después de los 40 años y en los de cualquier edad que se presentan para una evaluación urológica. El cáncer de próstata es la segunda causa de muerte por cáncer entre los hombres mayores de 55 años y es la causa más frecuente de muertes por cáncer en los mayores de 70 años. Muchos cánceres de próstata pueden detectarse en una fase temprana y curable mediante el tacto rectal, y este último combinado con una prueba de guayaco para evaluar la presencia de sangre oculta en las heces permite detectar un 25% de los cánceres colorrectales.

El tacto rectal debe realizarse al final del examen físico. Es conveniente llevarlo a cabo con el paciente de pie o inclinado sobre la camilla de examen, o con el sujeto en la posición de rodillas en contacto con el tórax. En la primera de estas posiciones el paciente debe estar parado con los muslos en contacto con la camilla, los pies separados por una distancia de alrededor de 40 cm y las rodi-

llas ligeramente flexionadas. El sujeto debe doblar la cintura en un ángulo de 90° hasta que el torso descanse sobre los antebrazos. El médico debe darle tiempo para que adopte la postura correcta y logre la mayor relajación posible. Algunas palabras para tranquilizarlo antes del examen pueden ser útiles con esta finalidad. El médico debe colocarse un guante en la mano examinadora y lubricar con cuidado su dedo índice.

Antes de realizar el tacto rectal, el médico debe colocar la palma de su otra mano contra el abdomen inferior del paciente. Esto brinda al paciente una sutil tranquilidad al permitir que el médico entre en suave contacto con él antes de tocar el ano. También permite al médico estabilizar al paciente y le proporciona una contrapresión suave si el sujeto intenta alejarse a medida que se realiza el tacto rectal. Éste comienza separando las nalgas e inspeccionando el ano para detectar patología, por lo general hemorroides, pero en ocasiones un carcinoma anal o un melanoma. Luego se introduce con suavidad el dedo enguantado y lubricado en el ano. Al principio solo debe introducirse la primera falange hasta lograr la relajación del esfínter y permitir el ingreso fácil del resto del dedo. La estimación del tono esfinteriano reviste gran importancia; un esfínter anal fláccido o espástico sugiere cambios similares en el esfínter urinario y puede orientar hacia el diagnóstico de una enfermedad neurológica. Si el médico espera solo algunos segundos, el esfínter anal se relajará con normalidad hasta el grado en que permite el ingreso del resto del dedo hasta el nudillo sin provocar dolor alguno. Luego se efectúa un movimiento de barrido con el dedo índice sobre la próstata; si el paciente se encuentra en la posición adecuada por lo general es posible examinar toda la superficie posterior de la glándula. **En condiciones normales la próstata tiene el tamaño aproximado de una castaña y una consistencia similar a la de la eminencia tenar del pulgar contraído (con el pulgar opuesto al meñique).**

El dedo índice se introduce en el recto con tanta profundidad como sea posible y se examina todo el perímetro rectal para detectar un carcinoma rectal incipiente. Luego se retira el dedo con suavidad y la materia fecal adherida al guante se transfiere a una tarjeta impregnada con guayaco (Hemoccult) para determinar sangre oculta. Aunque puede haber una incidencia significativa de resultados falsos positivos y negativos asociados con las pruebas de sangre oculta en materia fecal, sobre todo sin restricciones en la dieta y los fármacos, **la prueba del guayaco es sencilla y económica, y puede conducir a la detección de anormalidades gastrointestinales importantes** (Bond, 1999). Debe disponerse de los elementos necesarios para la higiene del paciente después del examen. En ese momento el médico debe abandonar el cuarto y dejar que el paciente se lave y se vista antes de finalizar la visita.

Hallazgos físicos anormales. Próstata

Prostatitis aguda

La prostatitis aguda afecta con mayor frecuencia a hombres sexualmente activos de 20 a 40 años. Los síntomas son fiebre, malestar general, molestias perianales y rectales, polaquiuria, micción imperiosa, **disuria** y a veces retención urinaria. Ante la sospecha de prostatitis aguda se encuentra indicado un tacto rectal cuidadoso. Ese examen revela una próstata caliente, dolorosa y a veces de consistencia fluctuante o pastosa. La detección de un área fluctuante y dolorosa localizada en el interior de la próstata puede indicar un absceso prostático para el que está indicado el drenaje quirúrgico. **En ninguna circunstancia debe efectuarse un masaje prostático para obtener secreciones en los hombres con prostatitis aguda.** El masaje de la próstata en caso de infección aguda no solo es innecesario, sino también en extremo incómodo para el paciente. Además, puede diseminar las bacterias a través del conducto deferente y provocar una epididimitis secundaria o, peor aun, conducirlas hasta la circulación sanguínea y producir una septicemia por gramnegativos.

Hiperplasia prostática benigna

Los hallazgos físicos en la hipertrofia prostática benigna por lo general se limitan a la próstata. En estos casos la próstata sigue teniendo una consistencia elástica, pero puede presentar crecimiento variable desde el tamaño normal de una castaña hasta el de un limón o, en ocasiones, puede ser tan grande como una naranja. Hay solo una correlación general entre el tamaño de la próstata y el grado de los síntomas.

Dado que la hipertrofia prostática benigna afecta a casi todos los hombres mayores de 50 años, el hallazgo de una próstata aumentada de tamaño en el examen físico no justifica por sí solo una evaluación urológica más detallada. La gravedad de la enfermedad y la necesidad del tratamiento se determinan mejor mediante los síntomas del paciente y los resultados de las pruebas urológicas ulteriores, como la medición del flujo urinario y el volumen de orina residual posmiccional.

Carcinoma de la próstata

El cáncer de próstata por lo general se origina en la región periférica posterior de la próstata y, por lo tanto, a menudo es palpable en sus primeros estadios en el tacto rectal. Durante el examen físico **los carcinomas prostáticos son palpables como nódulos o regiones indurados y firmes dentro de la próstata**. Estas áreas de induración se caracterizan por una consistencia leñosa. A medida que los carcinomas prostáticos progresan, la totalidad de la glándula se vuelve más firme de lo habitual. En casos eventuales estos tumores pueden progresar más allá de la cápsula de la próstata y extenderse en dirección cefálica en las vesículas seminales y en sentido lateral hacia la pared lateral de la pelvis.

Debemos destacar que **los hombres con carcinoma localizado y temprano de la próstata casi siempre son asintomáticos**. Por lo tanto, el urólogo nunca debe dejarse persuadir por un paciente para que no le realice un tacto rectal solo porque no presenta síntomas. Los síntomas obstructivos urinarios y el dolor esquelético son síntomas de enfermedad avanzada e incurable.

La detección de un carcinoma prostático en fase temprana en el tacto rectal requiere experiencia y se facilitó en gran medida por el descubrimiento del PSA. Un PSA elevado debe plantear la sospecha de un carcinoma prostático, cualquiera sean los hallazgos del tacto rectal. Por el contrario, un PSA normal no excluye la posibilidad de un cáncer de próstata en fase temprana y, de hecho, **el 30% de los hombres con cáncer de próstata en fase temprana tienen un PSA en suero normal** (Partin y col., 1993).

Debe realizarse una biopsia de próstata en toda lesión palpable dentro de ella. En un estudio, la tasa de detección de cáncer de próstata fue del 18% entre los hombres con un tacto rectal anormal y un PSA de menos de 4,0 ng/mL (Crawford y col., 1999). Por el contrario, se observó que el 56% de los que presentaban anormalidades palpables y un PSA mayor que 4,0 ng/mL tenían una neoplasia. Otras causas de induración prostática además del cáncer son cálculos (que suelen ser más duros que los nódulos tumorales), inflamación, hipertrofia prostática benigna fibrosa e infarto. En el presente las biopsias pueden realizarse con facilidad con anestesia tópica bajo control ecográfico transrectal. **No hay excusa alguna que justifique una demora de la biopsia prostática en un hombre más joven y por otra parte sano con un tacto rectal anormal o un PSA elevado.** No tiene sentido solicitarle al paciente que retorne a los 6 meses para repetirle el examen y determinar si el nódulo se modificó, dado que los cánceres de próstata por lo general crecen con gran lentitud y la posibilidad de que un nódulo no presente cambio apreciable alguno en el transcurso del tiempo carece de importancia clínica.

Examen pelviano en la mujer

Los urólogos de sexo masculino siempre deben realizar el examen pelviano femenino en presencia de una enfermera u otro profesional de la salud de sexo femenino. Se debe dejar que la paciente se desvista en privado y debe colocarse una bata para el procedimiento antes de que el médico ingrese en la habitación. El examen en sí debe realizarse en posición de litotomía estándar con la pierna de la paciente aducida. Al inicio deben examinarse los genitales externos y el introito, con atención particular a cambios atróficos, erosiones, úlceras, secreción o verrugas capaces de provocar disuria y malestar pelviano. El meato uretral debe inspeccionarse para evaluar carúnculas, hiperplasia de la mucosa, quistes y prolapso de la mucosa. Luego se solicita a la paciente que realice una maniobra de Valsalva y se examina con cuidado la presencia de un cistocele (prolapso de la vejiga) o un rectocele (prolapso del recto). Si se solicita a la paciente que tosa se puede precipitar una incontinencia urinaria de esfuerzo. La palpación de la uretra es importante para detectar induración, que puede ser un signo de inflamación crónica o neoplasia. La palpación también puede revelar un divertículo y la palpación puede causar una secreción purulenta desde la uretra. Luego debe realizarse el examen bimanual de la vejiga, el útero y los anexos con dos dedos en la vagina y la otra mano sobre el abdomen inferior (véase fig. 3-3). Cualquier anomalía de los órganos pelvianos debe evaluarse por ecografía o TC de la pelvis.

Hallazgos físicos anormales. Examen pelviano femenino

Un examen bimanual cuidadoso de la pelvis femenina puede poner en evidencia distintas anomalías del útero, los ovarios y el cuello uterino, como masas benignas y malignas, y lesiones inflamatorias. También pueden detectarse distintas formas de prolapso pelviano, como cistocele, rectocele y enterocele. La inspección del meato uretral y el introito vaginal también pueden ser útiles para identificar condilomas, lesiones uretrales y otras anomalías.

ANÁLISIS DE ORINA

El análisis de orina es una prueba fundamental que debe realizarse en todo paciente urológico. Aunque en muchos casos un análisis sencillo con tiritas reactivas proporciona la información necesaria, **un examen de orina completo debe incluir la evaluación química y microscópica**.

Recolección de las muestras de orina

Hombre

En el paciente de sexo masculino, se obtiene una muestra de orina del chorro medio. El hombre no circunciso debe retraer el prepucio, limpiar el glande del pene con solución antiséptica y seguir retrayendo el prepucio antes de orinar. Comienza a orinar en el inodoro y luego coloca un recipiente estéril de boca ancha debajo de su pene para recoger una muestra de chorro medio. Esto evita la contaminación de la muestra de orina por microorganismos de la piel y uretrales.

En los hombres con infecciones crónicas del tracto urinario, se obtienen cuatro alícuotas de orina. **Éstas se designaron vejiga vaciada 1, vejiga vaciada 2, secreciones prostáticas exprimidas y vejiga vaciada 3 (VB1, VB2, EPS y VB3, respectivamente).** La VB1 son los 5 a 10 mL iniciales de orina evacuada, mientras que la VB2 es la orina del chorro medio. La EPS son las secreciones obtenidas después de un masaje prostático suave y la muestra VB3 son los 2 a 3 mL iniciales de orina obtenidos luego del masaje prostático. El valor de estos cultivos para la localización de las infecciones del tracto urinario es que la **muestra VB1 representa la flora uretral; la VB2, la flora vesical y las muestras EPS y VB3, la flora prostática**. La muestra VB3 es en particular útil cuando el masaje obtiene poco o ningún líquido prostático. Para obtener mejor las secreciones prostáticas, se debe instruir al paciente de que intente orinar durante el masaje prostático y evite apretar el esfínter anal y los músculos del piso pelviano. La muestra de orina en cuatro partes es en particular útil para evaluar a los hombres en los que se sospecha prostatitis bacteriana (Meares y Stamey, 1968).

Mujer

En la mujer es más difícil obtener una muestra de chorro medio en condiciones limpias. La paciente de sexo femenino debe limpiar la vulva, separar los labios vulvares y recoger una muestra de chorro medio como se describe para el paciente de sexo masculino. Sin embargo, si se sospecha infección, la muestra de chorro medio es poco confiable y nunca debe enviarse para cultivo antibiograma e identificación. **Para evaluar una posible infección en una mujer, siempre debe obtenerse una muestra de orina mediante un catéter.**

Neonatos y lactantes

La forma habitual para obtener una muestra de orina en un neonato o un lactante es colocar una bolsa de plástico estéril con un collar adhesivo sobre los genitales del lactante. Sin embargo, obviamente es posible que estos dispositivos no puedan distinguir la contaminación de la infección verdadera del tracto urinario. **La mejor forma para obtener una muestra no contaminada de la vejiga es mediante la aspiración suprapúbica percutánea de orina.** Con esta técnica se limpia la región suprapúbica inmediatamente por encima del pubis con una solución antiséptica y se obtiene orina de la vejiga con una aguja de calibre fino.

Siempre que sea posible, **todas las muestras de orina deben examinarse dentro de la hora de recogerse y sembrarse para cultivo y antibiograma si estuviera indicado**. Si se deja la orina a temperatura ambiente durante períodos más prolongados, puede producirse sobrecrecimiento bacteriano, el pH puede cambiar, y los cilindros eritrocíticos y leucocitarios pueden desintegrarse. Si no fuera posible examinar la orina con rapidez, debe congelarse a 5°C.

Examen físico de la orina

El examen físico de la orina implica una evaluación de color, turbidez, densidad y osmolalidad, y pH.

Color

El color amarillo pálido normal de la orina se debe a la presencia del pigmento urocromo. **El color de la orina varía más a menudo por la concentración, pero muchos alimentos, fármacos, productos metabólicos y la infección pueden producir un color anormal.** Esto es importante porque muchos pacientes consultan sobre todo debido a un cambio en el color de su orina. Por lo tanto, es importante que el urólogo conozca las **causas frecuentes de un color anormal que se enumeran en el cuadro 3-3**.

Turbidez

La orina recién evacuada es clara. **La orina turbia se debe más a menudo a fosfaturia**, un proceso benigno en el que se precipita un exceso de cristales de fosfato en una orina alcalina. La fosfaturia es intermitente y por lo general se presenta después de las comidas o la ingestión de gran cantidad de leche. Por otra parte, los pacientes están asintomáticos. El diagnóstico de fosfaturia puede lograrse al acidificar la orina con ácido acético, lo que conduce a una aclaración inmediata, o mediante un análisis microscópico, que pone en evidencia grandes cantidades de cristales de fosfatos amorfos.

La piuria, por lo general asociada con una infección del tracto urinario, es otra causa frecuente de orina turbia. Las grandes cantidades de leucocitos tornan turbia a la orina turbia. **La piuria se distingue con facilidad de la fosfaturia ya sea oliendo la orina** (la infectada tiene un olor acre característico) **o mediante el examen microscópico**, que distingue con facilidad los cristales de fosfato amorfo de los leucocitos.

Las causas raras de orina turbia son quiluria (en la que hay una comunicación anormal entre el sistema linfático y el tracto urinario que hace que el líquido linfático se mezcle con la orina), lipiduria, hiperoxaluria e hiperuricosuria.

Cuadro 3-3. *Causas frecuentes de color anormal de la orina*

Incolora	Orina muy diluida
	Sobrehidratación
Turbia/lechosa	Fosfaturia
	Piuria
	Quiluria
Roja	Hematuria
	Hemoglobinuria/mioglobinuria
	Antrocianina en remolachas y zarzamoras
	Intoxicación crónica por plomo y mercurio
	Fenolftaleína (en catárticos intestinales)
	Fenotiazinas (p. ej., Compazines)
	Rifampicina
Anaranjada	Deshidratación
	Fenazopiridina (Pyridium®)
	Sulfasalazina (Azulfidine®)
Amarilla	Normal
	Fenacetina
	Riboflavina
Verde-azul	Biliverdina
	Indicanuria (metabolitos del indol triptófano)
	Amitriptilina (Elavil®)
	Índigo carmesí
	Azul de metileno
	Fenoles (p. ej., cimetidina IV [Tagamet®], prometazina IV [Phenergan®])
	Resorcinol
	Triamtireno (Dyrenium®)
Parda	Urobilinógeno
	Porfiria
	Aloe, porotos fava y ruibarbo
	Cloroquina y primaquina
	Furazolidona (Furoxone®)
	Metronidazol (Flagyl®)
	Nitrofurantoína (Furadantin®)
Pardo-negra	Alcaptonuria (ácido homogentísico)
	Hemorragia
	Melanina
	Tirosinosis (ácido hidroxifenilpirúvico)
	Cáscara, sena (laxantes)
	Metocarbamol (Robaxin®)
	Metildopa (Aldomet®)
	Sorbitol

Tomado de Hanno PM, Wein AJ: A Clinical Manual of Urology. Norwalk, Conn, Appleton-Century-Crofts, 1987, p. 67.

Densidad y osmolalidad

La densidad de la orina se determina con facilidad con una tirita reactiva urinaria, y por lo general varía entre 1,001 y 1,035. La densidad suele reflejar el estado de hidratación del paciente, pero también puede estar afectada por una función renal anormal, la cantidad de material disuelto en la orina y otras distintas causas mencionadas más adelante. Una densidad de menos de 1,008 se considera diluida, y una mayor de 1,020 se considera concentrada. **Una densidad fija de 1,010 es un signo de insuficiencia renal, aguda o crónica.**

En general, la densidad refleja el estado de hidratación, pero también brinda cierta idea de la capacidad de concentración renal. Los trastornos que disminuyen la densidad son: 1) un aumento del ingreso de líquidos; 2) diuréticos; 3) disminución de la capacidad de concentración renal, y 4) diabetes insípida. Los trastornos que aumentan la densidad son: 1) disminución de la ingestión de líquidos; 2) deshidratación por fiebre, sudación, vómitos y diarrea; 3) diabetes mellitus (glucosuria), y 4) secreción inapropiada de hormona antidiurética. La densidad también estará aumentada por encima de 1,035 después de la inyección intravenosa de contraste yodado y en los pacientes que reciben dextrán.

La osmolalidad es una medida de la cantidad de material disuelto en la orina y por lo general varía entre 50 y 1.200 mOsm/L. La osmolalidad urinaria varía con mayor asiduidad con la hidratación, y los factores que afectan la densidad también comprometen la osmolalidad. Ésta es un mejor indicador de la función renal, pero no puede medirse por una tirita reactiva y debe determinarse mediante técnicas de laboratorio estándar.

pH

El pH urinario se mide con una tirita reactiva que incorpora dos indicadores colorimétricos, rojo de metilo y azul de bromotimol, que arrojan colores claramente distinguibles dentro de un intervalo de pH de 5 a 9. El pH urinario puede variar entre 4,5 y 8; el promedio varía entre 5,5 y 6,5. Un pH urinario entre 4,5 y 5,5 se considera ácido, mientras que uno entre 6,5 y 8 se considera alcalino.

En general, el pH urinario refleja el pH en el suero. En los pacientes con acidosis metabólica o respiratoria, la orina suele ser ácida; por el contrario, en los sujetos con alcalosis metabólica o respiratoria, la orina es alcalina. **La acidosis tubular renal presenta una excepción a esta regla.** En los pacientes con acidosis tubular renal tipos I y II, el suero es ácido pero la orina es alcalótica debido a la pérdida continua de bicarbonato en la orina. **En la acidosis metabólica grave de la acidosis tubular renal tipo II, la orina puede volverse ácida; pero en la de tipo I, la orina siempre es alcalina, aun con una acidosis metabólica grave** (Morris e Ives, 1991). La determinación del pH en la orina se utiliza para establecer el diagnóstico de acidosis tubular renal; **la incapacidad para acidificar la orina por debajo de un pH de 5,5 luego de la administración de una carga ácida es diagnóstica de acidosis tubular renal.**

Las determinaciones del pH en la orina también son útiles en el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones del tracto urinario y la enfermedad litiásica urinaria. **En los pacientes con una presunta infección del tracto urinario, una orina alcalina con un pH mayor que 7,5 sugiere infección por microorganismos que degradan la urea, sobre todo *Proteus*.** Las bacterias productoras de ureasa convierten el amoníaco en iones amonio, lo que eleva mucho el pH urinario, y produce la precipitación de cristales de fosfato amónico magnesio y calcio. La cantidad masiva de cristalización puede producir cálculos coraliformes.

En general, el pH urinario es ácido en los pacientes con litiasis de ácido úrico y cistina. La alcalinización de la orina es una característica importante del tratamiento en ambos trastornos, y se requiere monitoreo frecuente del pH urinario para determinar si el tratamiento es adecuado.

Examen químico de la orina

Tiras reactivas para orina

Las tiras reactivas para orina proporcionan un método rápido y económico para detectar sustancias anormales dentro de ella. Se trata de tiras cortas de plástico con pequeñas almohadillas indicadoras, que están impregnadas con diferentes reactivos químicos que reaccionan con sustancias anormales en la orina para producir un cambio colorimétrico. **Las sustancias anormales que comúnmente se evalúan con una tirita reactiva son: 1) sangre, 2) proteínas, 3) glucosa, 4) cetonas, 5) urobilinógeno y bilirrubina, y 6) leucocitos.**

Las sustancias mencionadas en el cuadro 3-3 que producen un color anormal de la orina pueden interferir con el desarrollo apropiado del color sobre la tirita reactiva. En nuestra experiencia esto ocurre con mayor frecuencia en los pacientes que reciben fenazopiridina (Pyridium) para una infección del tracto urinario. Este fármaco vira la orina al anaranjado brillante y hace poco confiable la evaluación con las tiritas reactivas.

Se debe utilizar una técnica apropiada para obtener una determinación precisa con la tirita reactiva. Las áreas reactivas sobre la tirita deben sumergirse por completo en una muestra de orina fresca no centrifugada y luego se las debe extraer de inmediato para evitar la disolución de los reactivos en la orina. Al retirar de la tirita de la muestra debe eliminarse el resto de orina en el borde del recipiente. La tira debe mantenerse en posición horizontal durante el tiempo necesario hasta la lectura y luego compararse con los patrones estándar. **El exceso de orina en la tirita reactiva, o cuando ésta se mantiene en posición vertical, permite la mezcla de sustancias químicas de áreas reactivas adyacentes sobre la tirita, lo que conduce a un diagnóstico erróneo.** Pueden observarse resultados falsos negativos para glucosa y bilirrubina en presencia de concentraciones elevadas de ácido ascórbico. Sin embargo, el aumento de los niveles de ácido ascórbico en la orina no interfiere con una evaluación de la hematuria con tirita reactiva. Una orina alcalina con un contenido elevado de buffers puede producir lecturas fal-

samente bajas para densidad y conducir a resultados falsos positivos para proteinuria. Otras causas frecuentes de resultados falsos son las tiritas de prueba vencidas y la exposición de los pegamentos, lo que conduce al daño de los reactivos. En general, cuando los pegamentos están dañados se presentan modificaciones de color en las almohadillas antes de su inmersión en la orina. Si se observan estas alteraciones, los resultados con la tirita pueden ser imprecisos.

Hematuria

La orina normal debe contener menos de tres eritrocitos por campo de alto aumento. Una reacción positiva para sangre en orina mediante una tirita indica hematuria, hemoglobinuria o mioglobinuria. **La detección química de sangre en la orina se basa en la actividad de tipo peroxidasa de la hemoglobina.** Cuando entra en contacto con un sustrato de la peroxidasa orgánica, la hemoglobina cataliza la reacción e induce la oxidación ulterior de un indicador cromógeno, que cambia de color según la magnitud de la oxidación. El grado de cambio de color se relaciona en forma directa con la cantidad de hemoglobina presente en la muestra de orina. **Las tiritas reactivas a menudo muestran puntos coloreados además de un cambio de color en el campo**. Si la orina contiene hemoglobina y mioglobina libres, estos pigmentos son absorbidos por el papel reactivo y catalizan la reacción en el de prueba, lo que determina un cambio de color general. Los eritrocitos intactos en la orina sufren hemólisis cuando entran en contacto con la tira de papel reactiva, en tanto que la hemoglobina libre localizada sobre el papel produce un punto correspondiente de cambio de color. Obviamente, cuanto mayor sea la cantidad de eritrocitos intactos en una muestra de orina, mayor será el número de puntos que aparecerán en el papel de prueba, y se produce **una coalescencia de los puntos cuando hay más de 250 eritrocitos/mL**.

La hematuria puede distinguirse de la hemoglobinuria y la mioglobinuria mediante el examen microscópico de la orina centrifugada; la presencia de gran cantidad de eritrocitos establece el diagnóstico de hematuria. Cuando están ausentes, el examen del suero distingue la hemoglobinuria de la mioglobinuria. Se obtiene una muestra de sangre que se centrifuga. **En la hemoglobinuria, el sobrenadante será rosado.** Esto se debe a que la hemoglobina libre en el suero se une a la haptoglobina, que es insoluble en agua y tiene un peso molecular alto. Este complejo permanece en el suero y produce un color rosado. La hemoglobina libre solo aparece en la orina cuando los sitios de unión de haptoglobina fueron saturados. En la mioglobinuria la mioglobina liberada del músculo tiene bajo peso molecular y es hidrosoluble. No se une a la haptoglobina y, por lo tanto, se excreta de inmediato en la orina. Por lo tanto, **en la mioglobinuria el suero se mantiene claro**.

La sensibilidad de las tiritas reactivas urinarias para identificar hematuria, definida como más de 3 eritrocitos/campo de alto aumento de sedimento centrifugado examinado en el microscopio, **es mayor a 90%**. Por el contrario, **la especificidad de la tirita reactiva para hematuria comparada con el microscopio es algo más baja**, lo que refleja una tasa más alta de falsos positivos con la primera (Shaw y col., 1985).

Las lecturas falsas positivas con tiritas reactivas más a menudo se deben a la contaminación de la muestra de orina con sangre menstrual. La deshidratación, que genera una orina de alta densidad, también puede arrojar resultados falsos positivos debido a una mayor concentración de eritrocitos y hemoglobina. El individuo normal excreta alrededor de 1.000 eritrocitos/mL de orina, y los límites superiores de la normalidad varían entre 5.000 y 8.000 eritrocitos/mL (Kincaid-Smith, 1982). Por lo tanto, el examen de una orina de alta densidad, como la primera muestra evacuada por la mañana, aumenta la probabilidad de un resultado falso positivo. **Además de la deshidratación, otra causa de resultados falsos positivos es el ejercicio, que puede aumentar el número de eritrocitos en la orina.**

La eficacia del screening de la hematuria utilizando la tirita reactiva para identificar pacientes con una enfermedad urológica importante es algo controversial. En algunos estudios en niños y adultos jóvenes se observó una tasa muy baja de enfermedad significativa (Woolhandler y col., 1989). En adultos de edad avanzada, un estudio de la Mayo Clinic de 2.000 pacientes con hematuria asintomática mostró que solo el 0,5% tenía una neoplasia urológica y el 1,8% desarrolló otras enfermedades urológicas graves dentro de los 3 años después de la identificación de la hematuria (Mohr, 1986). Por el contrario, algunos investigadores de la University of Wisconsin observaron que **el 26% de los adultos que tenían como mínimo una lectura positiva en las tiritas reactivas presentaba una patología urológica importante** (Messing y col., 1987). Es obvio que la edad de la población, la medida de la evaluación urológica ulterior y la definición de enfermedad importante influyen en la tasa de enfermedad en el grupo de pacientes con hematuria asintomática identificados mediante el screening con tiritas reactivas. Es importante recordar que antes de proseguir con estudios más complicados, **el resultado de la tirita reactiva debe confirmarse con un examen microscópico del sedimento de orina centrifugado**.

Diagnóstico diferencial y evaluación de la hematuria

La hematuria puede reflejar una enfermedad nefrológica o urológica significativa. **La hematuria de origen nefrológico a menudo se asocia con cilindros en la orina y casi siempre, con proteinuria importante. Aun una hematuria significativa de origen urológico no eleva la concentración de proteínas en la orina en el intervalo de 100 a 300 mg/dL o de +2 o +3 en la tirita reactiva**, y una proteinuria de esta magnitud casi siempre indica enfermedad renal glomerular o tubulointersticial.

La evaluación morfológica de los eritrocitos en el sedimento urinario centrifugado también ayuda a localizar su sitio de origen. **Los eritrocitos que se originan en una enfermedad glomerular por lo general son dismorfos y muestran una amplia gama de alteraciones morfológicas. Por el contrario, los que se originan en**

una enfermedad renal tubulointersticial y son de origen urológico tienen una forma redondeada uniforme; estos eritrocitos pueden retener su hemoglobina ("células fantasma") o no, pero la forma celular individual es redondeada en forma constante. En los individuos que no tienen una patología significativa y presentan cantidades mínimas de hematuria, los eritrocitos tienen la característica de ser dismorfos, pero el número de células es mucho menor que el observado en los pacientes con enfermedad nefrológica. **La morfología de los eritrocitos se determina con más facilidad mediante microscopio de contraste de fase, pero con la práctica esto se puede lograr con un microscopio óptico convencional** (Schramek y col., 1989).

Hematuria glomerular

La hematuria glomerular la sugiere la presencia de eritrocitos dismorfos, cilindros eritrocíticos y proteinuria. Sin embargo, entre los pacientes con glomerulonefritis comprobada mediante biopsia renal, **alrededor del 20% tiene hematuria aislada sin cilindros eritrocíticos ni proteinuria** (Fassett y col., 1982).

En el cuadro 3-4 se mencionan los trastornos glomerulares asociados con hematuria. Las evaluaciones ulteriores de los pacientes con hematuria glomerular deben comenzar con un interrogatorio cuidadoso. **La hematuria en niños y adultos jóvenes, por lo general de sexo masculino, asociada con hipertermia leve y una erupción cutánea eritematosa sugiere un diagnóstico de nefropatía por inmunoglobulina A (IgA) (enfermedad de Berger).** El antecedente familiar de enfermedad renal y sordera sugiere nefritis familiar o enfermedad de Alport. La hemoptisis y la hemorragia anormal asociada con anemia microcítica son características del síndrome de Goodpasture, y la presencia de una erupción y artritis sugieren lupus eritematoso sistémico. Por último, debe sospecharse glomerulonefritis posestreptocócica en un niño con infección respiratoria superior o cutánea reciente.

Una nueva evaluación del laboratorio debe incluir medición de creatininemia, depuración de creatinina y, cuando la proteinuria en la orina es de +2 o mayor, una determinación de proteínas en orina de 24 horas. Aunque estas pruebas cuantifican el grado específico de la disfunción renal, por lo general se requieren otras pruebas para establecer el diagnóstico específico y en particular para determinar si la enfermedad se debe a una etiología inmune o no. **A menudo se necesita una biopsia renal para establecer el diagnóstico preciso y ésta es en particular importante si el resultado influirá en el tratamiento ulterior.** Las biopsias renales son en extremo informativas cuando las examina un patólogo experimentado que utiliza microscopio óptico, inmunofluorescente y electrónico.

En la figura 3-5 se proporciona un algoritmo para la evaluación de la hematuria glomerular.

Cuadro 3-4. *Trastornos glomerulares en pacientes con hematuria glomerular*

Trastorno	*Pacientes*
Nefropatía por IgA (Enfermedad de Berger)	30
GN mesangioproliferativa	14
GN proliferativa focal y segmentaria	13
Nefritis familiar (p. ej., síndrome de Alport)	11
GN membranosa	7
GN mesangiocapilar	6
Esclerosis focal y segmentaria	4
No clasificable	4
Lupus eritematoso sistémico	3
GN posinfecciosa	2
Endocarditis bacteriana subaguda	2
Otras	4
Total	100

GN, glomerulonefritis; IgA, inmunoglobulina A.
Adaptado de Fassett RG; Horgan BA; Mathew TH: Detection of glomerular bleeding by phase-contrast microscopy. Lancet 1982;1:1432.

Nefropatía por IgA (enfermedad de Berger)

La nefropatía por IgA o enfermedad de Berger es la causa más frecuente de hematuria glomerular, que explica alrededor del 30% de los casos (Fassett y col., 1982). Por lo tanto, se describe con más detalles en esta sección. La nefropatía por IgA se presenta con mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes, con predominio en varones (Berger y Hinglais, 1968). Los pacientes típicos se presentan con hematuria luego de una infección respiratoria superior o del ejercicio. La hematuria puede asociarse con fiebre leve o erupción cutánea, pero la mayoría de los pacientes no tiene síntomas sistémicos asociados. La hematuria macroscópica aparece en forma intermitente, pero la microscópica es un hallazgo constante en algunos casos. La enfermedad es crónica, pero el pronóstico en la mayoría de los sujetos es excelente. La función renal se mantiene normal en la mayoría, pero alrededor del **25% termina por desarrollar insuficiencia renal. La edad más avanzada en el momento del inicio, la función renal anormal inicial, una proteinuria constante y la hipertensión son indicadores de mal pronóstico** (D'Amico, 1988).

Los hallazgos patológicos en la enfermedad de Berger se limitan a glomérulos focales o segmentos lobulillares de un glomérulo. Los cambios son proliferativos y suelen limitarse a las células mesangiales (Berger y Hinglais, 1968). La biopsia renal pone en evidencia depósitos de IgA, IgG y β_{1c}-globulina, aunque también se encuentran depósitos mesangiales de IgA e IgG en otras formas de glomerulonefritis. El papel de la IgA en la enfermedad aún es dudoso, aunque los depósitos pueden desencadenar una reacción inflamatoria dentro del glomérulo (van den Wall Bake y col., 1989). Dado que la hematuria macroscópica a menudo sigue a una infección respiratoria superior, se sospechó una infección viral, pero no se estableció. La asociación frecuente entre hematuria y ejercicio en este trastorno aún es inexplicable.

La presentación clínica de la glomerulonefritis por IgA es alarmante y similar a ciertas enfermedades sistémicas como púrpura de Schönlein-Henoch, lupus eritematoso sistémico, endocarditis bacteriana y síndrome de Goodpasture. Por lo tanto, está indicado establecer el diagnóstico correcto. La presencia de cilindros eritrocíticos establece el origen glomerular de la hematu-

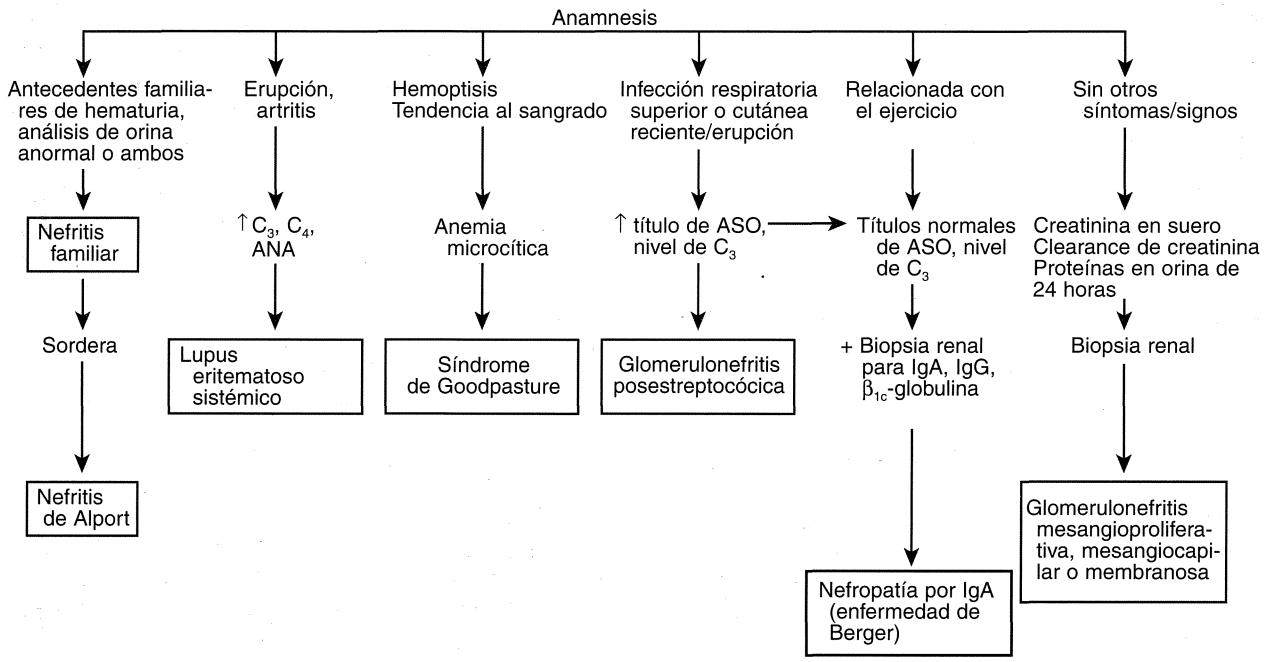


Fig. 3-5. Evaluación de la hematuria glomerular (eritrocitos dismorfos, cilindros eritrocíticos y proteinuria). ANA, anticuerpos antinucleares; ASO, antiestreptolisina O; Ig, inmunoglobulina.

ria. En ausencia de cilindros, está indicada una evaluación urológica para excluir el tracto urinario como origen de la hemorragia y confirmar que la hematura, se origina en ambos riñones. El diagnóstico de nefropatía por IgA se confirma mediante biopsia renal, que muestra los depósitos clásicos de inmunoglobulinas en las células mesangiales, como se describió antes. **Una vez establecido el diagnóstico, por lo general no están indicadas las evaluaciones repetidas para hematuria. Aunque no hay tratamiento eficaz alguno para este trastorno, la función renal sigue estable en la mayoría de los pacientes y no hay otra complicación conocida a largo plazo.**

Hematuria no glomerular. Médica

Salvo por los tumores renales, la hematuria no glomerular de origen renal es secundaria a trastornos tubulointersticiales, renovasculares o sistémicos. **El análisis de orina en la hematuria no glomerular se distingue del de la hematuria glomerular por la presencia de eritrocitos circulares y la ausencia de cilindros eritrocíticos.** Al igual que la hematuria glomerular, la no glomerular de origen renal se asocia con proteinuria importante, que distingue estas enfermedades nefrológicas de las urológicas en las que el grado de proteinuria suele ser mínimo, aun con una hemorragia importante.

Como sucede con la hematuria glomerular, una anamnesis cuidadosa con frecuencia ayuda a establecer el diagnóstico. El antecedente familiar de hematuria o tendencia al sangrado sugiere el diagnóstico de discrasia sanguínea, que debe investigarse mejor. El antecedente familiar de urolitiasis asociada con hematuria intermitente puede indicar enfermedad litiásica, que debe investigarse con determinaciones de calcio y ácido úrico en suero y orina. El antecedente familiar de enfermedad quística renal debe conducir con rapidez a otras evaluaciones radiológicas para riñón en esponja medular y poliquistosis renal del adulto. **Se debe considerar una necrosis papilar como causa de hematuria en diabéticos, afroamericanos (secundaria a drepanocitosis o rasgo drepanocítico) y sujetos en los que se sospecha de abuso de analgésicos.**

Los fármacos pueden inducir hematuria, sobre todo los anticoagulantes. **Sin embargo, la anticoagulación en niveles terapéuticos normales no predispone a los pacientes a la hematuria.** En un estudio, la prevalencia de hematuria fue del 3,2% en los individuos anticoagulados versus un 4,8% en un grupo control. Se identificó enfermedad urológica en el 81% de los sujetos que presentaron más de un episodio de hematuria microscópica, y la causa de éste no varió entre los grupos (Culclasure y col., 1994). Por lo tanto, **el tratamiento anticoagulante por sí solo no parece aumentar el riesgo de hematuria, a menos que el paciente esté anticoagulado en exceso.**

Se observa con frecuencia creciente la **hematuria inducida por el ejercicio**. En los casos típicos se presenta en corredores de largas distancias (> 10 km), por lo general se observa al concluir la carrera y desaparece con rapidez con el reposo. La hematuria puede ser de origen renal o vesical. Se observó una mayor cantidad de eritrocitos dismorfos en algunos pacientes, lo que sugiere un origen glomerular. **La hematuria inducida por el ejercicio puede ser el primer signo de una enfermedad glomerular subyacente como nefropatía por IgA. Por el contrario, la cistoscopia en los pacientes con hematuria inducida por el ejercicio a menudo pone en evidencia lesiones hemorrágicas puntiformes en la veji-**

ga, lo que sugiere que la hematuria es de origen vesical.

La enfermedad vascular también puede conducir a una hematuria no glomerular. La embolia y la trombosis de la arteria renal, las fístulas arteriovenosas y la trombosis de la vena renal pueden conducir a hematuria. El examen físico puede poner en evidencia hipertensión grave, soplo lumbar o abdominal o una fibrilación auricular. En estos pacientes se deben realizar otras evaluaciones para enfermedad vascular renal.

En la figura 3-6 proporcionamos un algoritmo para la evaluación de la hematuria no glomerular.

Hematuria no glomerular. Quirúrgica

La hematuria no glomerular o hematuria esencial implica enfermedades principalmente urológicas más que nefrológicas. Las causas comunes de hematuria esencial son tumores urológicos, cálculos e infecciones del tracto urinario.

El análisis de orina en las hematurias médica y quirúrgica no glomerulares es similar, ya que ambas se caracterizan por eritrocitos circulares y la ausencia de cilindros eritrocíticos. Sin embargo, la ausencia de una proteinuria significativa que suele hallarse en la hematuria no glomerular de origen parenquimatoso renal **sugiere hematuria esencial**. Sin embargo, debe recordarse que **la proteinuria no siempre está presente en la enfermedad renal glomerular o no glomerular**.

El American Urological Association (AUA) Best Practice Policy Panel on Microscopic Hematuria formuló recomendaciones prácticas para la detección y la evaluación de la hematuria microscópica asintomática (Grossfeld y col., 2001a, 2001b). El panel llegó a la conclusión de que, debido a la falta de especificidad del examen urinario con tiritas reactivas, así como al riesgo y el costo de la evaluación, los pacientes con una prueba positiva en la tirita reactiva solo deben someterse a una evaluación completa para hematuria si ésta se confirma por el hallazgo de 3 o más eritrocitos/campo de gran aumento en la evaluación microscópica ulterior. Según el panel, los pilares de la evaluación son la citología urinaria miccional, la cistoscopia y las imágenes del tracto urinario con el empleo de ecografía, TC o urograma intravenoso. El uso de estas pruebas en un paciente individual en la mayoría de los casos debe basarse en el riesgo relativo de patología significativa del tracto urinario.

En la figura 3-7 se proporciona un algoritmo para evaluar la hematuria esencial.

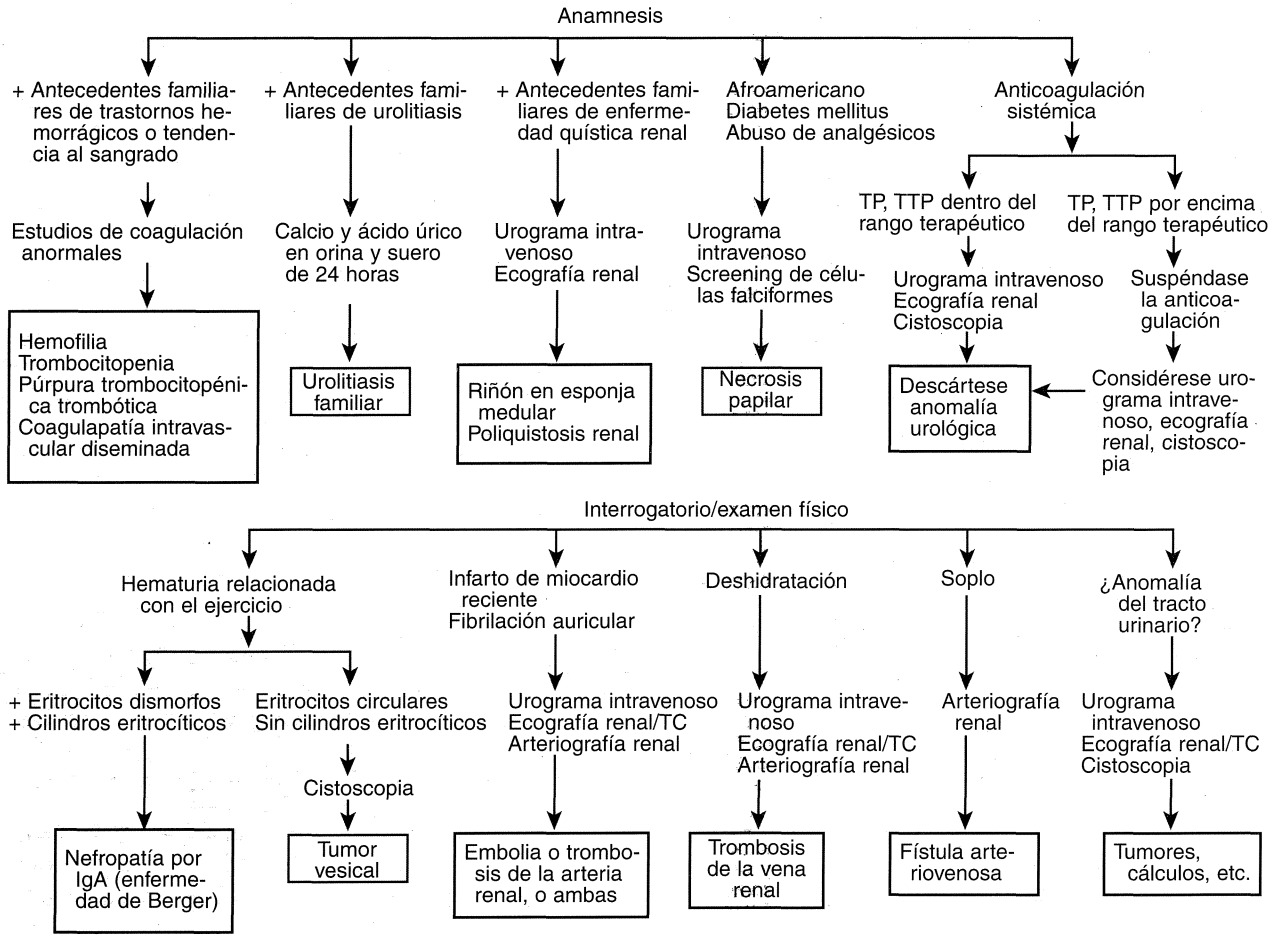


Fig. 3-6. Evaluación de la hematuria renal no glomerular (eritrocitos circulares, ausencia de cilindros eritrocíticos y proteinuria). TC, tomografía computarizada; IgA, inmunoglobulina A; TP, tiempo de protrombina; TTP, tiempo de tromboplastina parcial.

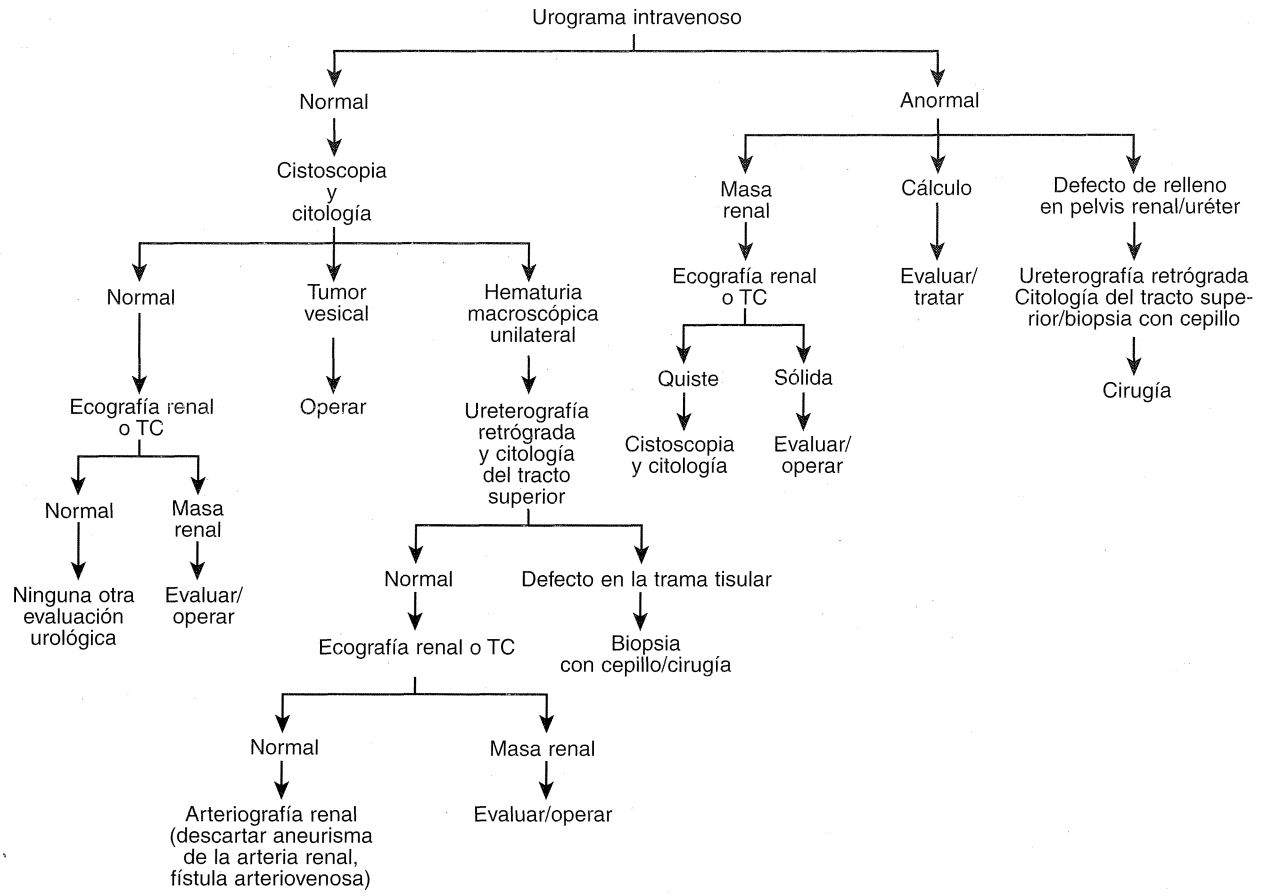


Fig. 3-7. Evaluación de la hematuria esencial (eritrocitos circulares, ausencia de cilindros eritrocíticos, ausencia de proteinuria importante). TC, tomografía computarizada.

Proteinuria

Aunque los adultos sanos excretan 80 a 150 mg de proteínas por día en la orina, la detección cualitativa de proteinuria en el análisis de orina debe plantear la sospecha de una enfermedad renal subyacente. **La proteinuria puede ser la primera indicación de una enfermedad renal renovascular, glomerular o tubulointersticial, o puede representar el rebosamiento de proteínas anormales en la orina en trastornos como el mieloma múltiple**. La proteinuria también puede ser secundaria a trastornos no renales y en respuesta a distintos trastornos fisiológicos, como el ejercicio extenuante.

Es obvio que la concentración de proteínas en la orina depende del estado de hidratación, pero rara vez excede los 20 mg/dL. Sin embargo, en los pacientes con orina diluida puede estar presente una proteinuria importante en concentraciones de menos de 20 mg/dL. **En condiciones normales, las proteínas en la orina son alrededor del 30% de albúmina, un 30% de globulinas séricas y un 40% de proteínas tisulares, de las cuales el componente principal es la proteína de Tamm-Horsfall.** Este perfil puede estar alterado por los trastornos que afectan la filtración glomerular, la reabsorción tubular o la excreción de proteínas en orina, y la determinación del perfil de proteínas en la orina mediante técnicas como proteinograma electroforético puede ayudar a determinar la etiología de la proteinuria.

Fisiopatología

La mayoría de las causas de proteinuria puede dividirse en una de tres categorías: glomerular, tubular o por rebosamiento. La proteinuria glomerular es el tipo más frecuente y es resultado de una mayor permeabilidad capilar glomerular a las proteínas, en especial la albúmina. La proteinuria glomerular se presenta en cualquiera de las enfermedades glomerulares primarias, como nefropatía por IgA o glomerulopatía asociada con una enfermedad sistémica como diabetes mellitus. **Debe sospecharse enfermedad glomerular cuando la excreción de proteínas en orina de 24 horas excede 1 g, y estar presente casi con certeza cuando la excreción total de proteínas excede los 3 g.**

La proteinuria tubular es resultado de la falta de reabsorción de las proteínas normalmente filtradas de bajo peso molecular como las inmunoglobulinas. En la proteinuria tubular, la pérdida de proteínas en orina de 24 horas rara vez excede los 2 a 3 g, y las proteínas excretadas son de bajo peso molecular más que albúmina. Los trastornos que conducen a una proteinuria tubular suelen asociarse con otros defectos de la función de

los túbulos proximales, como glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia y uricosuria (síndrome de Fanconi).

La proteinuria por rebosamiento se presenta en ausencia de cualquier enfermedad renal subyacente y se debe a un aumento de la concentración plasmática de inmunoglobulinas anormales y otras proteínas de bajo peso molecular. El aumento de las concentraciones de proteínas anormales en suero conduce a un exceso de filtración glomerular que supera la capacidad de reabsorción tubular. **La causa más frecuente de proteinuria por rebosamiento es el mieloma múltiple**, en el que se producen grandes cantidades de cadenas livianas de inmunoglobulinas que aparecen en la orina **(proteína de Bence Jones)**.

Detección de la proteinuria

La detección cualitativa de una proteinuria anormal se logra con más facilidad con una tirita reactiva impregnada con colorante de azul de tetrabromofenol. El color se altera en respuesta a un cambio de pH relacionado con el contenido de proteínas de la orina, sobre todo albúmina, lo que conduce al desarrollo de un color azul. Dado que el fondo de la tirita reactiva es amarillo, se desarrollan distintas sombras de verde, y cuanto más oscuro es el verde, mayor es la concentración de proteínas en la orina. La mínima concentración de proteínas detectable mediante este método es de 20 a 30 mg/dL. **Pueden presentarse resultados falsos negativos en la orina alcalina, la orina diluida o cuando la proteína primaria presente no es albúmina.** Sin embargo, la proteinuria de rango nefrótico que excede 1 g/24 horas rara vez se omite en el screening cualitativo. La precipitación de las proteínas urinarias con ácidos fuertes como el **sulfosalicílico al 3%** detecta una proteinuria en concentraciones de tan solo 15 mg/dL y es más sensible para detectar otras proteínas además de la albúmina. **En los pacientes cuya orina es negativa en la tirita reactiva, pero fuertemente positiva con ácido sulfosalicílico, debe sospecharse un mieloma múltiple, y la orina debe evaluarse además para la proteína de Bence Jones.**

Cuando las pruebas cualitativas ponen en evidencia una proteinuria, debe cuantificarse con una recolección de orina de 24 horas. Se puede lograr una mayor evaluación cualitativa de las proteínas urinarias anormales mediante un proteinograma electroforético o un inmunoensayo para proteínas específicas. **El proteinograma electroforético es en particular útil para distinguir la proteinuria glomerular de la tubular. En la proteinuria glomerular, la albúmina constituye alrededor del 70% de las proteínas totales excretadas, mientras que en la proteinuria tubular, las principales proteínas excretadas son inmunoglobulinas y la albúmina solo representa el 10 al 20%. El inmunoensayo es el método de elección para detectar proteínas específicas, como la de Bence Jones en el mieloma múltiple.**

Evaluación de la proteinuria

La proteinuria debe clasificarse en principio por su duración en transitoria, intermitente o persistente. La forma transitoria es frecuente, sobre todo en la población pediátrica y por lo general se resuelve de forma espontánea en algunos días (Wagner y col., 1968). Puede ser resultado de fiebre, ejercicio o estrés emocional. En los pacientes de edad avanzada la proteinuria transitoria puede deberse a insuficiencia cardíaca congestiva. Cuando se identifica una causa no renal y el análisis de orina ulterior es negativo, no es necesario hacer nuevas evaluaciones. Es obvio que cuando la proteinuria persiste, debe evaluarse mejor.

La proteinuria también puede aparecer de forma intermitente y a menudo se relaciona con los cambios posturales (Robinson, 1985). La que solo aparece en la posición erecta es una causa frecuente de proteinuria leve e intermitente en hombres jóvenes. La excreción diaria total de proteínas rara vez excede 1 g, y la excreción urinaria de proteínas retorna a la normalidad cuando el paciente está en decúbito. **Se piensa que la proteinuria ortostática es secundaria a un aumento de la presión en la vena renal durante la posición de pie.** Se resuelve en forma espontánea en un 50% de los pacientes y no se asocia con morbilidad alguna. Por lo tanto, cuando la función renal es normal en los pacientes con proteinuria ortostática, no está indicada otra evaluación.

La proteinuria persistente requiere mayor evaluación, y la mayoría de los casos tiene una etiología glomerular. Debe obtenerse una medición cuantitativa de las proteínas en orina mediante una recolección de orina de 24 horas, y debe obtenerse una evaluación cualitativa para determinar las proteínas excretadas principales. **El hallazgo de más de 2 g de proteínas excretadas en 24 horas, de los cuales los componentes principales son las proteínas de alto peso molecular, como albúmina, establece el diagnóstico de proteinuria glomerular. La proteinuria glomerular es la causa más frecuente de una proteinuria anormal,** sobre todo en los pacientes que se presentan con proteinuria persistente. Cuando la proteinuria glomerular se asocia con hematuria caracterizada por eritrocitos dismorfos y cilindros eritrocíticos, el paciente debe evaluarse como señalamos antes para la hematuria glomerular (véase fig. 3-5). **Los pacientes con proteinuria glomerular sin hematuria asociada o con poca hematuria** deben evaluarse para otros trastornos, entre los cuales el más frecuente es la **diabetes mellitus**. Otras posibilidades son amiloidosis y nefroesclerosis arteriolar.

En los pacientes en los que la excreción total de proteínas es de 300 a 2.000 mg/día, de las cuales los componentes principales son globulinas de bajo peso molecular, están indicadas otras evaluaciones cualitativas con inmunoelectroforesis. Esto determinará si las proteínas en exceso son normales o anormales. **La identificación de proteínas normales establece un diagnóstico de proteinuria tubular** y está indicada una nueva evaluación para averiguar la causa específica de disfunción tubular.

Si la evaluación cualitativa pone en evidencia proteínas anormales en la orina, se establece un diagnóstico de proteinuria por rebosamiento. Las siguientes evaluaciones deben dirigirse a identificar la anomalía

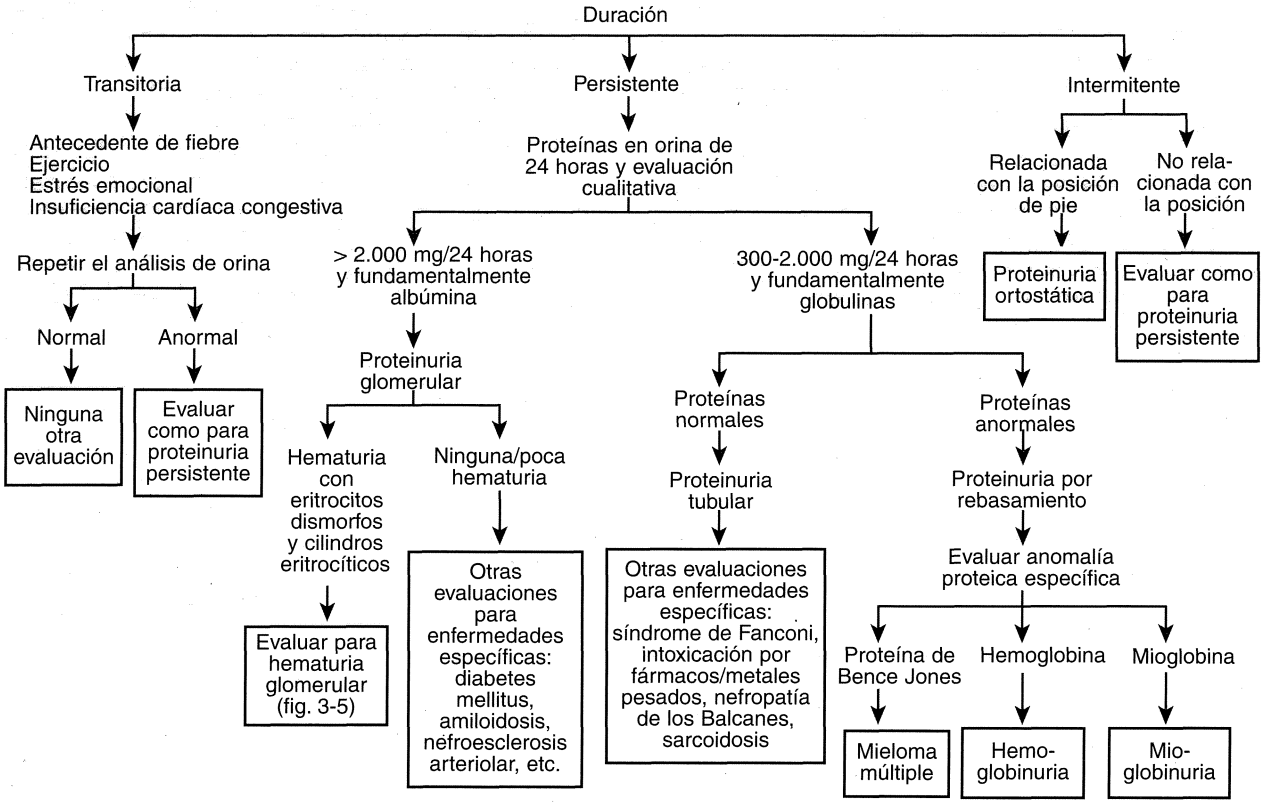


Fig. 3-8. Evaluación de la proteinuria.

proteica específica. El hallazgo de grandes cantidades de inmunoglobulinas de cadenas livianas o de proteínas de Bence-Jones establece un diagnóstico de mieloma múltiple. Asimismo, el hallazgo de grandes cantidades de hemoglobina o mioglobina implica el diagnóstico de hemoglobinuria o mioglobinuria.

En la figura 3-8 se proporciona un algoritmo para la evaluación de la proteinuria.

Glucosa y cetonas

El examen de la orina para glucosa y cetonas es útil para el screening de pacientes para diabetes mellitus. En condiciones normales casi toda la glucosa filtrada por los glomérulos se reabsorbe en los túbulos proximales. Aunque pueden excretarse cantidades muy pequeñas de glucosa en la orina, éstas no tienen importancia clínica y se encuentran por debajo del nivel de detectabilidad con la tirita reactiva. Sin embargo, cuando la cantidad de glucosa filtrada excede la capacidad de reabsorción tubular, se excreta en la orina y se detecta sobre la tirita reactiva. **Este denominado umbral renal corresponde a una glucemia de alrededor de 180 mg/dL; por encima de este nivel, se detectará glucosa en la orina.**

La detección de glucosa con la tirita reactiva para orina se basa en una doble reacción enzimática secuencial que arroja un cambio colorimétrico. En la primera reacción, la glucosa en la orina reacciona con glucosa oxidasa sobre la tirita reactiva para formar ácido glucónico y peróxido de hidrógeno. En la segunda reacción el peróxido de hidrógeno reacciona con peroxidasa, lo que produce la oxidación del cromógeno sobre la tirita reactiva y provoca un cambio de color. **Esta reacción oxidativa doble es específica para la glucosa y no hay reactividad cruzada con otros azúcares.** La prueba de la tirita reactiva se torna menos sensible a medida que aumenta la densidad y la temperatura de la orina.

Las cetonas no suelen encontrarse en la orina, pero aparecen cuando hay depleción de los aportes de hidratos de carbono en el cuerpo y se produce la degradación de las grasas corporales. Esto sucede sobre todo en la cetoacidosis diabética, pero también puede ocurrir durante el embarazo y luego de períodos de ayuno o de reducción rápida de peso. **Las cetonas excretadas son ácido acético, acetona y ácido betahidroxibutírico. Con la degradación anormal de las grasas, las cetonas aparecen en la orina antes que en el suero.**

Las pruebas con tiritas reactivas para cetonas comprenden una reacción colorimétrica: el nitroprusiato de sodio sobre la tirita de papel reacciona con ácido acetoacético para producir un color púrpura. **La prueba de la tirita reactiva identifica el ácido acetoacético en concentraciones de 5-10 mg/dL, pero no detecta acetona ni ácido betahidroxibutírico.** Es obvio que una tirita reactiva positiva para glucosa también debe evaluarse para cetonas, y debe sospecharse el diagnóstico de diabetes mellitus. Sin embargo, pueden producirse resultados falsos positivos en la orina muy ácida de alta densidad, en la que presenta un color anormal y en la que contiene metabolitos de la levodopa, sulfonato sódico de 2-mercaptoetano y otros compuestos que contienen sulfhidrilos (Csako, 1987).

Bilirrubina y urobilinógeno

La orina normal no contiene bilirrubina y solo presenta cantidades muy pequeñas de urobilinógeno. Hay dos tipos de bilirrubina: directa (conjugada) e indirecta. La bilirrubina directa se forma en el hepatocito, donde la bilirrubina se conjuga con ácido glucurónico. **La bilirrubina conjugada tiene un peso molecular bajo, es hidrosoluble y en condiciones normales pasa del hígado al intestino delgado a través de los conductos biliares, donde se convierte en urobilinógeno. Por lo tanto, no aparece en la orina, salvo en condiciones patológicas en las que hay una enfermedad hepática intrínseca u obstrucción de los conductos biliares.**

La bilirrubina indirecta es de alto peso molecular y está ligada en el suero a la albúmina. Es insoluble en agua y, por lo tanto, no aparece en la orina aun en condiciones patológicas.

El urobilinógeno es el producto final del metabolismo de la bilirrubina conjugada. Ésta atraviesa los conductos biliares, donde se metaboliza por acción de las bacterias intestinales normales a urobilinógeno. En condiciones normales, alrededor del 50% del urobilinógeno se excreta en las heces y el 50% se reabsorbe en la circulación enterohepática. **Una pequeña cantidad del urobilinógeno absorbido, alrededor de 1 a 4 mg/día, escapa a la captación hepática y se excreta en la orina. La hemólisis y las enfermedades hepatocelulares** que conducen a un aumento de los pigmentos biliares pueden llevar a un **aumento del urobilinógeno en orina**. Por el contrario, **la obstrucción de los conductos biliares o el uso de antibióticos que alteran la flora intestinal**, para interferir así con la conversión de la bilirrubina conjugada a urobilinógeno, **disminuyen los niveles de urobilinógeno en la orina**. Es obvio que en estos trastornos se elevan los niveles de bilirrubina conjugada en el suero.

Hay diferentes reactivos en tiras de papel y métodos para evaluar la bilirrubina y el urobilinógeno, pero el principio fisiológico básico comprende la fijación de la bilirrubina o el urobilinógeno a una sal de diazonio para producir una reacción colorimétrica. Pueden producirse resultados falsos negativos en presencia de ácido ascórbico, que disminuye la sensibilidad para la detección de bilirrubina. Son factibles los resultados falsos positivos en presencia de fenazopiridina porque colorea la orina de anaranjado y, similar a la reacción colorimétrica para bilirrubina, vira a rojo en un medio ácido.

Pruebas para esterasa leucocitaria y nitritos

La actividad de la esterasa leucocitaria indica la presencia de glóbulos blancos en la orina. La presencia de nitritos en la orina sugiere con firmeza bacteriuria. Por lo tanto, ambas pruebas se utilizan para evaluar a los pacientes para la presencia de infecciones del tracto urinario. Aunque estas pruebas pueden tener aplicación en la práctica médica no urológica, el método más preciso para diagnosticar una infección es el examen microscópico del sedimento urinario para identificar piuria y el urocultivo ulterior. Todos los urólogos deben ser capaces de realizar e interpretar el examen microscópico del sedimento urinario. Por lo tanto, las pruebas de esterasa leucocitaria y nitritos son menos importantes en una práctica urológica. Sin embargo, describimos ambas técnicas en forma breve para dar un cuadro completo.

Las pruebas de esterasa leucocitaria y nitritos se realizan con la tirita reactiva LN Chemstrip. La esterasa leucocitaria es producida por los neutrófilos y cataliza la hidrólisis de un éster indoxil ácido carbónico a indoxilo (Gillenwater, 1981). El indoxilo formado oxida un cromógeno de sal de diazonio sobre la tirita de papel para producir un cambio de color. Se recomienda realizar la prueba de la esterasa leucocitaria 5 minutos después de sumergir la tirita de papel en la orina para permitir una incubación suficiente (Shaw y col., 1985). La sensibilidad de esta prueba disminuye luego con el tiempo debido a la lisis de los leucocitos. Las pruebas de la esterasa leucocitaria también pueden ser negativas en presencia de infección, porque no todos los pacientes con bacteriuria tienen una piuria significativa. **Por lo tanto, si se los utiliza para evaluar a los pacientes con infección del tracto urinario, siempre se debe realizar junto con la prueba de nitritos para bacteriuria** (Pels y col., 1989).

Otras causas de resultados falsos negativos con la prueba de la esterasa leucocitaria son un aumento de la densidad urinaria, la glucosuria, la presencia de urobilinógeno, las medicaciones que alteran el color de la orina y la ingestión de grandes cantidades de ácido ascórbico. **La causa principal de pruebas de esterasa leucocitaria positivas falsas es la contaminación de la muestra.**

En condiciones normales los nitritos no se encuentran en la orina, pero muchas especies de bacterias gramnegativas pueden convertir los nitratos en nitritos. Éstos pueden detectarse con facilidad en la orina porque reaccionan con los reactivos sobre la tirita reactiva y sufren diazotización para formar un colorante azo rojo. **La especificidad de la tirita reactiva de nitritos para detectar bacteriuria es mayor que 90%** (Pels y col., 1989). **Sin embargo, la sensibilidad es considerablemente menor y varía entre el 35 y el 85%.** La prueba de nitritos es menos precisa en las muestras de orina que contienen menos de 10^5 microorganismos/mL (Kellog y col., 1987). **Al igual que con la prueba de la esterasa leucocitaria, la principal causa de una prueba positiva falsa para nitritos es la contaminación.**

Aún es controversial si la prueba de la tirita reactiva para esterasa leucocitaria y nitritos puede reemplazar al microscopio en el screening para infecciones significativas del tracto urinario. Este problema es menos importante para los urólogos, que por lo general tienen acceso a un microscopio y deben entrenarse y alentarse para que examinen el sedimento urinario. **Se propuso un protocolo que combina el aspecto visual de la orina con las pruebas de esterasa leucocitaria y nitritos** (fig. 3-9), **y se comunicó que detecta el 95% de las muestras de orina infectadas y disminuye la necesidad del microscopio hasta en un 30%** (Flanagan y col., 1989). **Sin embargo, en otros estudios se mostró que las pruebas con tiritas reactivas no constituyen un reemplazo adecuado para el microscopio** (Propp y col., 1989). En resumen, no se demostró de forma concluyente que las

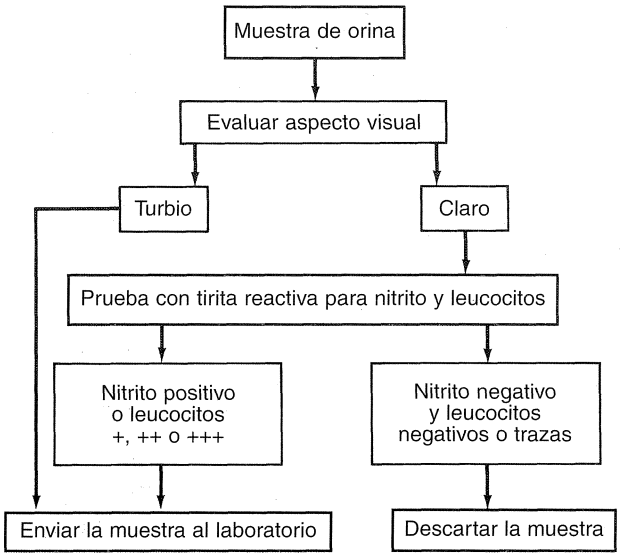


Fig. 3-9. Protocolo para determinar la necesidad de microscopia del sedimento urinario en una población asintomática. (Tomado de Flanagan PG, Rooney PG, Davies EA, Stout RW: Evaluation of four screening tests for bacteriuria in elderly people. Lancet 1989;1:117. © by The Lancet Ltd., 1989.)

pruebas con tiritas reactivas para las infecciones del tracto urinario puedan reemplazar al examen microscópico del sedimento urinario. En nuestra experiencia personal siempre examinamos el sedimento urinario cuando sospechamos una infección del tracto urinario y luego cultivamos la orina cuando se identifica una piuria.

Sedimento urinario

Obtención y preparación de la muestra

Se debe obtener una muestra de orina limpia del chorro medio. Como se describió antes, los hombres no circuncisos deben retraerse el prepucio y limpiarse el glande antes de orinar. Es más difícil obtener una muestra limpia confiable en las mujeres debido a la contaminación con leucocitos y bacterias del introito. Cuando se sospecha infección del tracto urinario en una mujer, debe obtenerse una muestra de orina mediante cateterismo para cultivo y sensibilidad.

Siempre que sea posible **la primera muestra de orina de la mañana es la de elección y debe examinarse dentro de la hora**. Se describió un procedimiento estándar para preparar la orina para el examen microscópico (Cushner y Copley, 1989). Se deben centrifugar alrededor de 10 a 15 mL de orina durante 5 minutos a 3.000 rpm. Se descarta el sobrenadante y se vuelve a suspender el sedimento en el tubo de la centrífuga golpeando con suavidad la parte inferior del tubo. Aunque la pequeña cantidad de líquido que queda puede verterse en un portaobjetos de microscopio, por lo general esto conduce a un exceso de líquido en el portaobjetos. **Es mejor utilizar una pequeña pipeta para extraer el líquido residual del tubo de la centrífuga y colocarlo en forma directa sobre el portaobjetos del microscopio.** Por lo general, esto conduce a un volumen ideal de entre 0,01 y 0,02 mL de líquido depositado sobre el portaobjetos. A continuación se cubre el portaobjetos con un cubreobjetos. **El borde del cubreobjetos debe colocarse primero sobre el portaobjetos para permitir que la gota de líquido ascienda en el cubreobjetos por acción capilar.** A continuación se coloca el cubreobjetos con suavidad sobre la gota de líquido y esta técnica permite expulsar la mayor parte del aire entre la gota de líquido y el cubreobjetos. Si uno deja caer simplemente el cubreobjetos sobre la orina, ésta se dispersa sobre el portaobjetos y habría una cantidad considerable de burbujas de aire que pueden distorsionar el examen microscópico ulterior.

Técnica microscópica

El análisis microscópico del sedimento urinario debe realizarse tanto con una lente de bajo aumento (amplificación × 100) como de gran aumento (amplificación × 400). El empleo de una lente de inmersión en aceite para obtener una mayor amplificación rara vez está indicada o nunca. Con bajo aumento debe barrerse la totalidad del área debajo del cubreobjetos. **Se debe prestar atención particular a los bordes del cubreobjetos, donde tienden a concentrarse los cilindros y otros elementos.** Una amplificación de bajo aumento es suficiente para identificar eritrocitos, leucocitos, cilindros, cristales de cistina, macrófagos ovales grasos y parásitos como *Trichomonas vaginalis* y *Schistosoma hematobium.*

La amplificación con gran aumento se necesita para distinguir los eritrocitos circulares de los dismorfos, para identificar otros tipos de cristales y, sobre todo, identificar bacterias y levaduras. En resumen, **el sedimento urinario debe examinarse en el microscopio para: 1) células, 2) cilindros, 3) cristales), 4) bacterias, 5) levaduras y 6) parásitos**.

Células

La morfología de los eritrocitos puede determinarse bajo amplificación de gran aumento. Aunque se utilizó para este fin el microscopio de contraste de fase, por lo general los eritrocitos circulares (no glomerulares) pueden distinguirse de los eritrocitos dismorfos (glomerulares) bajo amplificación convencional de gran aumento de campo brillante (láminas color I-1 a I-5). **Esto se facilita al ajustar el condensador del microscopio en su apertura más baja, lo que reduce así la intensidad de la luz de fondo. Esto permite ver detalles finos no evidentes de otra forma y también crea el efecto del microscopio de fase porque las membranas celulares y otros componentes sedimentarios sobresalen contra el fondo oscurecido.**

Por lo general los eritrocitos circulares tienen una distribución uniforme de la hemoglobina con un contorno redondeado o crenado, mientras que los eritrocitos dismorfos tienen formas irregulares con una hemoglobina mínima y una distribución irregular del citoplasma. Se investigaron técnicas automatizadas para realizar el análisis microscópico que permiten distinguir los dos tipos de eritrocitos, pero aún no se aceptaron en la práctica urológica

general y es probable que sean innecesarias. En un estudio que utilizó un contador Coulter estándar se observó que el análisis microscópico tenía una precisión del 97% para diferenciar entre los dos tipos de eritrocitos (Sayer y col., 1990). **Los eritrocitos pueden confundirse con gotas de levaduras o de grasas** (lámina color I-6). Sin embargo, pueden distinguirse porque las levaduras muestran gemación y las gotitas de grasa son muy refractivas.

En general, los leucocitos pueden identificarse con bajo aumento, y pueden diagnosticarse de manera definitiva con amplificación de gran aumento (láminas color I-7 y I-8; véase también lámina color I-6). Es normal encontrar 1 a 2 leucocitos por campo de gran aumento en los hombres y hasta 5 por campo de gran aumento en las mujeres en las que la muestra de orina puede estar contaminada con secreciones vaginales. Una cantidad mayor de leucocitos por lo general indica infección o inflamación en el tracto urinario. Puede ser posible distinguir los **leucocitos viejos, que tienen un aspecto pequeño y retraído característico** y que suelen encontrarse en las secreciones vaginales de las mujeres normales, de los leucocitos frescos, que por lo general indican una patología del tracto urinario. **Los leucocitos frescos en general son más grandes y más redondos y, cuando la densidad es menor que 1019, los gránulos en el citoplasma muestran un movimiento similar al brillo, por eso se las denomina células brillantes.**

Las células epiteliales se observan a menudo en el sedimento urinario. Se detectan con frecuencia células pavimentosas (escamosas) en muestras de orina de mujeres y derivan de la porción inferior de la uretra, el trígono de las mujeres pospúberes y la vagina. **Las células epiteliales pavimentosas son grandes, tienen un pequeño núcleo central de aproximadamente el mismo tamaño que un eritrocito y presentan un citoplasma irregular con granularidad fina.**

Las células epiteliales transicionales pueden originarse en el resto del tracto urinario (lámina color I-9). **Son más pequeñas que las células pavimentosas, tienen un núcleo más grande y muestran gránulos citoplasmáticos prominentes cerca del núcleo.** Las células transicionales malignas tienen una alteración del tamaño y la morfología, y pueden identificarse con una coloración de Papanicolaou de rutina o una citometría de flujo automatizada.

Las células tubulares renales son las células epiteliales menos observadas en la orina, pero son las más significativas, porque su presencia siempre indica una patología renal. Puede ser difícil distinguir las células tubulares renales de los leucocitos, pero son algo más grandes.

Cilindros

Un cilindro es un coágulo proteico que se forma en túbulo renal y atrapa cualquier contenido de la luz tubular dentro de la matriz. **La mucoproteína de Tamm-Horsfall representa la matriz fundamental de todos los cilindros renales; esta proteína se origina en las células epiteliales tubulares y siempre se encuentra en la orina.** Cuando los cilindros solo contienen mucoproteínas, se los denomina **cilindros hialinos** y es posible que no tengan importancia patológica alguna. Los cilindros hialinos pueden observarse en la orina después del ejercicio o la exposición al calor, pero también pueden observarse en la pielonefritis o la enfermedad renal crónica.

Los cilindros eritrocíticos contienen eritrocitos atrapados y son diagnósticos de hemorragia glomerular, sobre todo secundaria a una glomerulonefritis (láminas color I-10 y I-11). **Los cilindros leucocitarios se observan en la glomerulonefritis, la pielonefritis aguda y la nefritis tubulointersticial.** Los cilindros con otros elementos celulares, en general células epitelales tubulares esfaceladas, indican daño renal inespecífico (lámina color I-12). Los cilindros granulares y cerúleos son consecuencia de un mayor grado de degeneración de los elementos celulares. Los cilindros grasos se observan en el síndrome nefrótico, la lipiduria y el hipotiroidismo.

Cristales

La identificación de cristales en la orina es en particular importante en los pacientes con enfermedad litiásica, porque puede ayudar a determinar la etiología (fig. 3-10). Aunque pueden observarse otros tipos de cristales en los pacientes normales, **la identificación de cristales de cistina establece el diagnóstico de cistinuria**. Los cristales precipitados en **orina ácida** son **oxalato de calcio, ácido úrico y cistina**. Los cristales precipitados en **orina alcalina** son **cristales de fosfato y trifosfato (estruvita) de calcio**. Pocas veces se observan cristales de colesterol en la orina y no se relacionan con el pH urinario. Se presentan en la lipiduria y permanecen en forma de gotitas.

Bacterias

La orina normal no debe contener bacterias y, en una muestra fresca no contaminada, el hallazgo de bacterias indica infección del tracto urinario. Dado que cada campo de gran aumento visualiza entre 1/20.000 y 1/50.000 mL, cada bacteria observada por campo de gran aumento significa un recuento bacteriano de más de 20.000/mL. Por lo tanto, **5 bacterias por campo de gran aumento reflejan un recuento de colonias de unos 100.000/mL**. Ésta es la concentración estándar utilizada para estable-

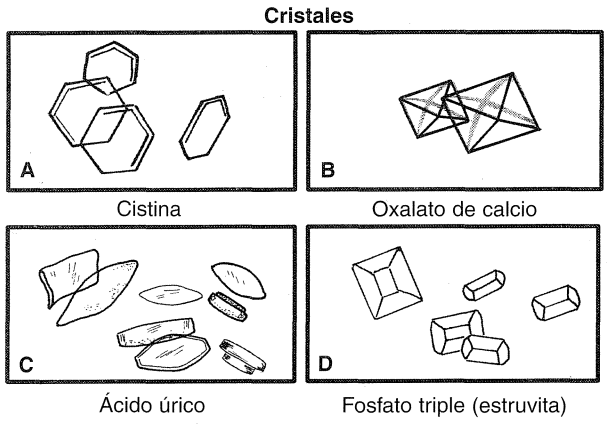


Fig. 3-10. Cristales urinarios. **A.** Cistina. **B.** Oxalato de calcio. **C.** Ácido úrico. **D.** Fosfato triple (estruvita).

cer el diagnóstico de una infección del tracto urinario en una muestra limpia. Sin embargo, este nivel solo debe aplicarse a las mujeres en las que una muestra limpia a menudo está contaminada. **El hallazgo de cualquier bacteria en una muestra de chorro medio recogida en forma correcta de un hombre debe evaluarse además con un urocultivo.**

Con gran aumento, es posible distinguir distintas bacterias. Los bacilos gramnegativos tienen una forma bacilar característica (lámina color I-13), mientras que los estreptococos pueden identificarse por sus cadenas arrosariadas características (láminas color I-14 y I-15), y pueden identificarse los estafilococos cuando se observan microorganismos en agrupamientos (lámina color I-16).

Levadura

Las levaduras que se observan con mayor frecuencia en la orina son *Candida albicans*. La forma ovalada bicóncava de la levadura puede confundirse con eritrocitos y cristales de oxalato de calcio, **pero puede distinguirse por su gemación y sus hifas características** (véase lámina color I-6). Las levaduras se observan más a menudo en la orina de pacientes con diabetes mellitus o como contaminantes en las mujeres con moniliasis vaginal.

Parásitos

***T. vaginalis* es una causa frecuente de vaginitis en las mujeres y en ocasiones de uretritis en los hombres.** Las tricomonas pueden identificarse con facilidad en una muestra limpia con bajo aumento (lámina color I-17). Las tricomonas son células grandes con flagelos de movimiento rápido que impulsan con velocidad al microorganismo a través del campo microscópico.

***S. hematobium* es un patógeno del tracto urinario que no se encuentra en los Estados Unidos, pero es en extremo frecuente en los países de Medio Oriente y África del Norte. El examen de la orina muestra los huevos característicos del parásito con una espiga germinal.**

Secreciones prostáticas exprimidas

Aunque no constituyen un componente estricto del sedimento urinario, las secreciones prostáticas exprimidas deben examinarse en todo hombre en el que se sospecha prostatitis. El líquido prostático normal debe contener pocos o ningún leucocito y la presencia de una cantidad mayor o de cúmulos de leucocitos indica una prostatitis. **Se observan macrófagos ovales grasos en el líquido prostático posinfección** (láminas color I-18 y I-19). El líquido prostático normal contiene muchos gránulos secretores que se asemejan pero pueden distinguirse de los leucocitos con gran aumento pero no tienen núcleos.

RESUMEN

En este capítulo se detallló la evaluación básica del paciente urológico, que debe incluir un interrogatorio cuidadoso, el examen físico y el análisis de orina. Estos tres componentes básicos forman la piedra fundamental de la evaluación urológica y deben preceder a cualquier procedimiento diagnóstico ulterior. Luego de completar el interrogatorio, el examen físico y el análisis de orina, el urólogo debe ser capaz de establecer al menos un diagnóstico diferencial, si no el específico, que permita llevar a cabo la evaluación diagnóstica ulterior y el tratamiento de una forma directa y eficiente.

BIBLIOGRAFÍA

Avellan L: The incidence of hypospadias in Sweden. Scand J Plast Reconstr Surg 1975;9: 129.

Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al: The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. J Urol 1992;148:1549.

Berger J, Hinglais N: Les depots intercapillaires d'IgA-IgG. J Urol Nephrol (Paris) 1968;74:694.

Blaivas JG, Kaplan SA: Urologic dysfunction sclerosis. Semin Urol 1988;8:159.

Bond JH: Fecal occult blood tests in occult gastrointestinal bleeding. Semin Gastrointest Dis 1999;10:48.

Bratt O: Hereditary prostate cancer. BJU Int 2000;85:611.

Crawford ED, Leewansantongs S, Goktas S, et al: Efficiency of prostatespecific antigen and digital rectal examination in screening, using 4.0 ng/mL as a cutoff for abnormal values. Prostate 1999;38:296.

Csako G: False positive results for ketone with the drug MESNA and other free-sulfhydryl compounds. Clin Chem 1987;33:289.

Culclasure TF, Bray VJ, Hasbargen JA: The significance of hematuria in the anticoagulated patient. Arch Intern Med 1994;154:649.

Cushner HM, Copley JB: Back to basics: The urinalysis: A selected national survey and review. Am J Med Sci 1989;297:193.

D'Amico G: Clinical features and natural history in adults with IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 1988;12:353.

Fassett RG, Horgan BA, Mathew TH: Detection of glomerular bleeding by phase-contrast microscopy. Lancet 1982;1:1432.

Flanagan PG, Davies EA, Rooney PG, Stoot RW: Evaluation of four screenning tests for bacteriuria in elderly people. Lancet 1989;1:1117.

Forsythe WI, Redmond A: Enuresis and spontaneous cure rate: Study of 1129 enurectics. Arch Di Child 1974;49:259.

Gillenwater JY: Detection ot urinary leukocyte by Chemstrip. J Urol 1981;125:383.

Grossfeld GD, Litwin MS, Woll JS Jr, et al: Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association Best Practice Policy—Part I: Definition, Prevalence and Etiology. Urology 2001a;57:599.

Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS Jr, et al: Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association Best Practice Policy—Part II: Patient evaluation, cytology, voided markers, imaging, cystoscopy, nephrology evaluation and follow-up. Urology 2001b;57:604.

Kellog JA, Manzella JP, Shaffer SN, Schwanz BB: Clinical relevance of culture versus screens for the detection of microbial pathogens in urine specimens, Am J Med 1987;83:739.

Kincaid-Smith P: Hematuria and exercise-related hematuria. BMJ 1982; 285:1595.

Lepor H, Machi G: Comparison of AUA symptom index in unselected males and females hetween fifty-five and seventy-nine years of age. Urology 1993;42:36.

MacDiarmid SA, Goodson TC, Holmes TM, et al: An assessment of the comprehension of the American Urological Association symptom index. J Urol 1998;159:873.

Meares EM, Stamey TA: Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest Urol 1968;5:492.

Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al: The significance of asymptomatic microhematuria in men 50 or more years old: Findings of a home screening study using urinary dipsticks. J Urol 1987;137:919.

Mohr DN, Otford KP, Owen RA, Melton LJ 3rd: Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. JAMA 1986: 256:224.

Morris RC, Ives HE: Inherited disorders of the renal tubule. In Brenner BM, Rector FC Jr (eds): The Kidney, vol, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991, pp 1596- 1656.

Murat Basar M, Atan A, Yildiz M, et al: Comparison of sertraline to fluoxetine with regard to their efficacy and side effects in the treatment of premature ejaculation. Arch Esp Urol 1999;52:1008.

Oster J: Further fate to the foreskin: Incidence of preputial adhesions, phimosis and smegma among Danish schoolboys. Arch Dis Child 1968;43:200.

Partin AW, Pound CR. Clemens JQ, et al: Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. Urol Clin North Am 1993;20:713.

Pels RJ, Bor DH, Woolhandler S, et al: Dipstick urinalysis screening of asymptomatic adults for urinary tract disorders. II. Bacteriuria. JAMA 1989;262:1221.

Propp DA, Weber D, Ciesta ML: Reliability of a urine dipstick in emergency department patients. Ann Emerg Med 1989;18:560.

Robinson RR: Clinical significance of isolaled proteinuria. In Avram MM (ed): Proteinuria. New York, Plenum Medical Book, 1985, pp 67-82.

Sayer J, McCarthy JNP, Schmidt JD: Identification and significance of dysmorphic versus isomorphic hematuria. J Urol 1990;143:545.

Schramek P, Schuster FX, Georgopoulos M, et al: Value of urinary erythrocyte morphology in assessment of symptomless microhematuria. Lancet 1989;2:1316,

Shaw ST, Pan SY, Wong ET: Routine urinalysis: Is the dipstick enouh? JAMA 1985;253:1956.

Stephenson TP, Farrar DJ: Urodynamic study of 15 patients with postmicturition dribble. Urology 1977;9:404.

van den Wall Bake AW, Daha MR, van Es LA: Immunopathogenetic aspects of IgA nephropathy. Nephrologie 1989;10:141.

Wagner MG, Smith FC Jr, Tinglof BO, Comberg E: Epidemiology of proteinuria: A study of 4807 school children. J Pediatr 1968;73:825.

Wamer MA, Offord KP, Wamer ME, et al: Role of preoperative cessation of smoking and other factors in postoperative pulmonary complications: A blinded prospective study of coronary artery bypass patients. Mayo Clin Proc 1989;64:609

Weiss JP, Blaivas JG: Nocturia. J Urol 2000;163:5.

Woolhandler S, Pels RJ, Bor DH: Dipstick urinalysis screening of asymptomatic adults for urinary tract disorders: I. Hematuria and proteinuria. JAMA 1989;262:1215.

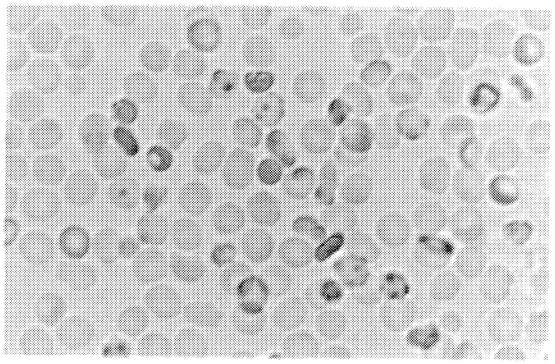


Lámina I-1. Eritrocitos, redondeados o ligeramente crenados, característico de los eritrocitos epiteliales.

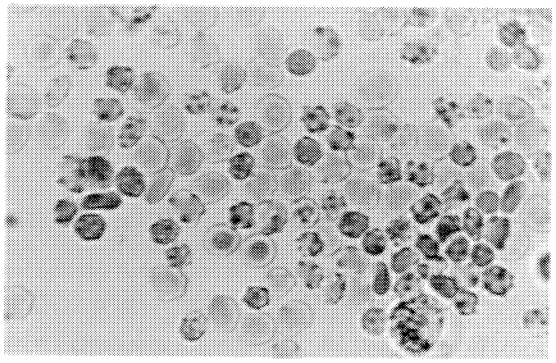


Lámina I-2. Eritrocitos de un paciente con un tumor vesical.

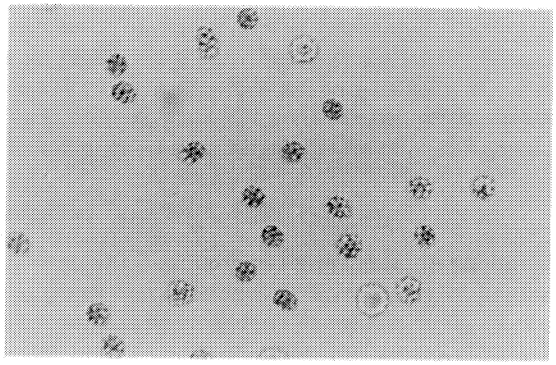


Lámina I-3. Eritrocitos de un paciente con cistitis intersticial. Las células se recogieron en la cistoscopia.

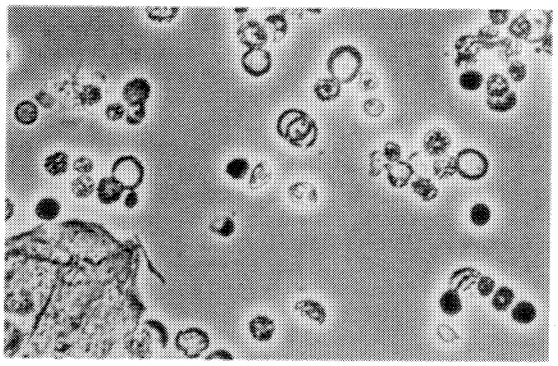
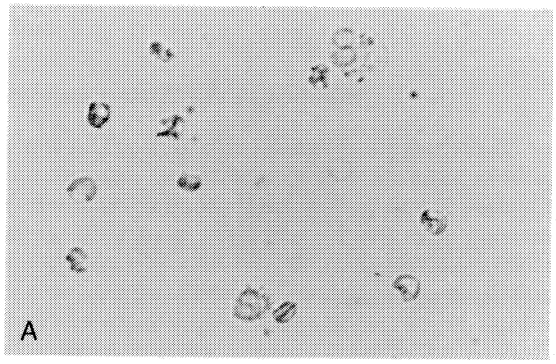


Lámina I-4. Eritrocitos de un paciente con enfermedad de Berger. Obsérvense las variaciones de las membranas características de los eritrocitos dismorfos.



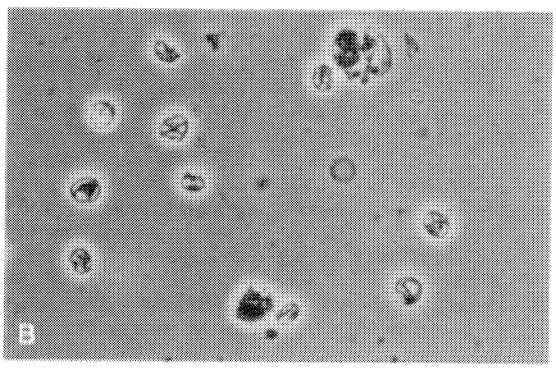


Lámina I-5. Eritrocitos dismorfos de un paciente con granulomatosis de Wegener. **A.** Campo brillante. **B**. Iluminación de fase. Obsérvense los depósitos irregulares de material citoplasmático denso alrededor de la membrana celular.

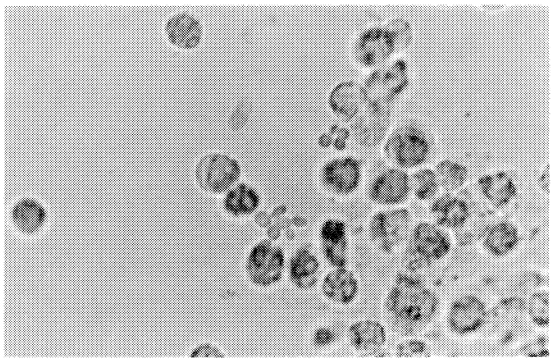


Lámina I-6. *Candida albicans*. Formas en gemación rodeadas por leucocitos.

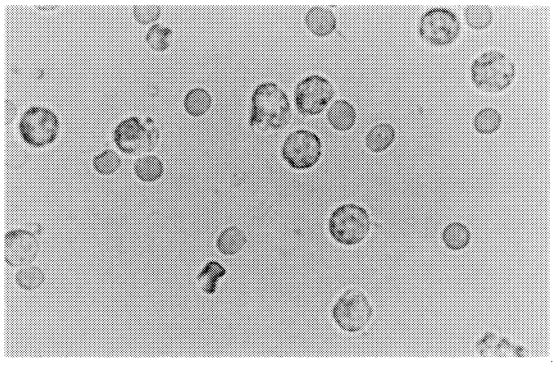


Lámina I-7. Leucocitos viejos. Cálculos coraliformes con infección por *Proteus*.

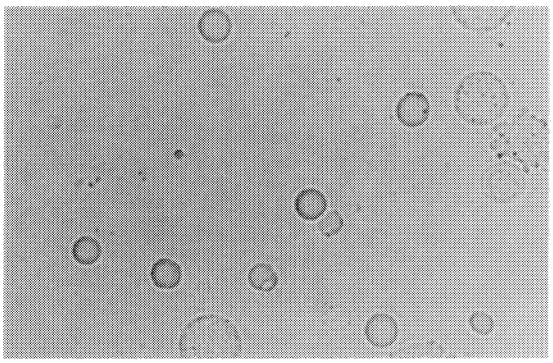


Lámina I-8. "Células brillantes" frescas con eritrocitos en el fondo.

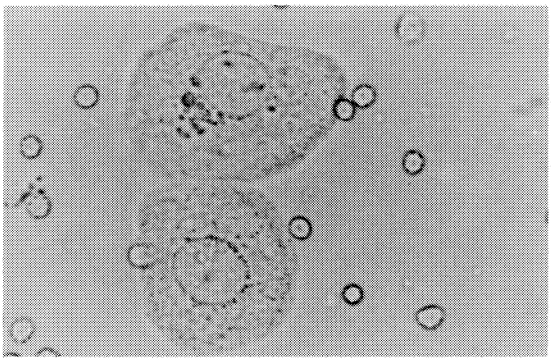


Lámina I-9. Células epiteliales transicionales de un lavado vesical.

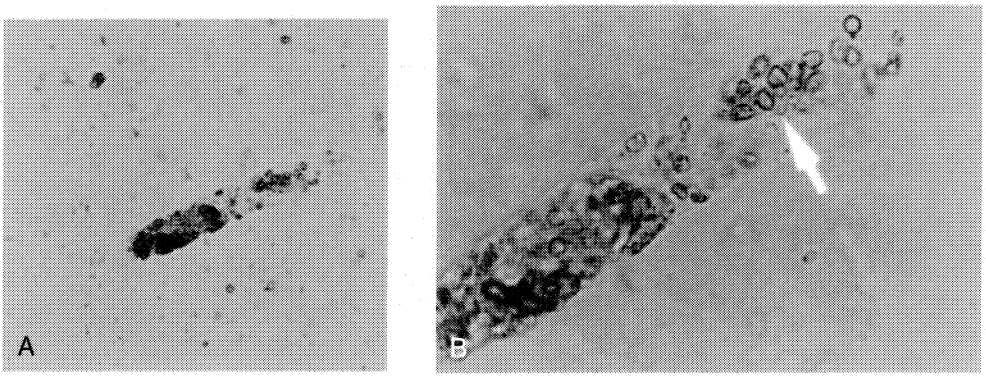


Lámina I-10. Cilindro eritrocítico. A. La imagen con bajo aumento muestra el borde nítido de la matriz hialina. **B.** La imagen de gran aumento muestra las membranas eritrocíticas bien definidas (*flecha*). Enfermedad de Berger.

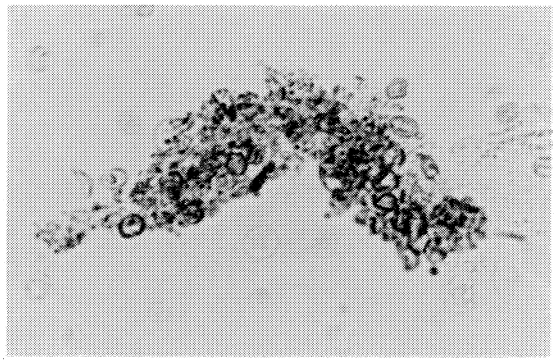


Lámina I-11. Cilindro eritrocítico.

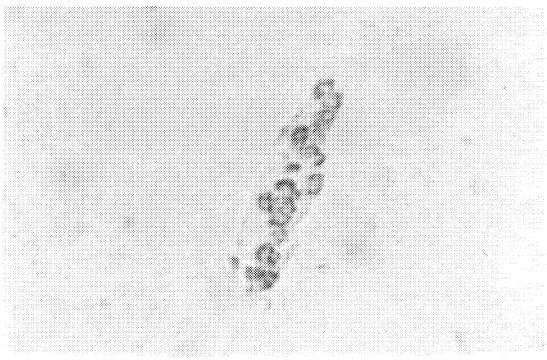


Lámina I-12. Cilindro celular. Células atrapadas en una matriz hialina.

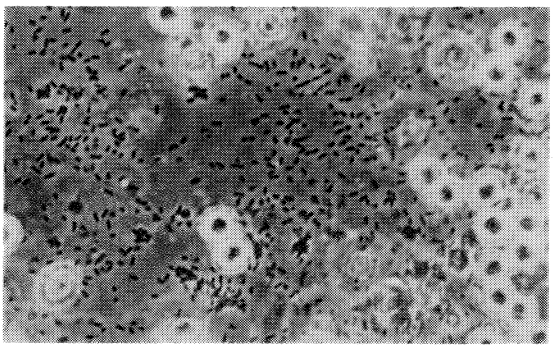


Lámina I-13. Bacilos gramnegativos. Microscopia de fase de *Escherichia coli*.

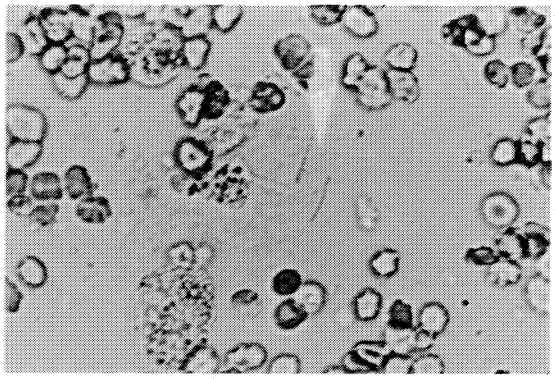


Lámina I-14. Infección estreptocócica del tracto urinario con formación de cadena típica (*flecha*).

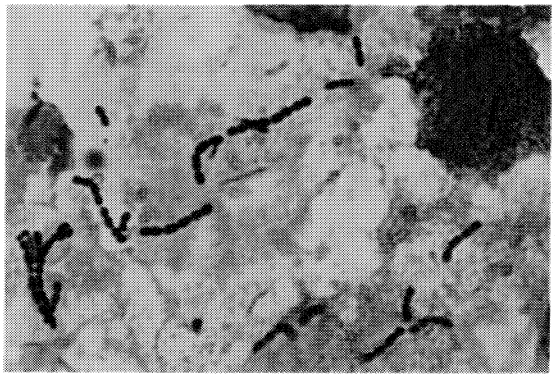


Lámina I-15. Infección estreptocócica del tracto urinario, coloración de Gram.

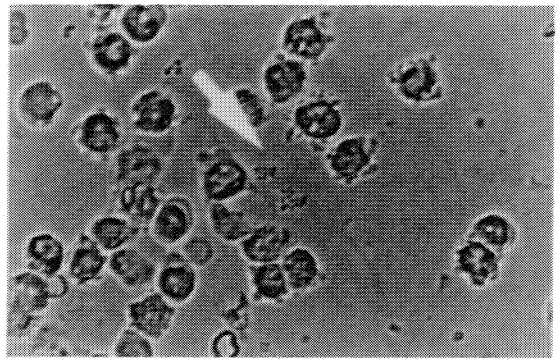


Lámina I-16. *Staphylococcus aureus* en cúmulos típicos (*flecha*).

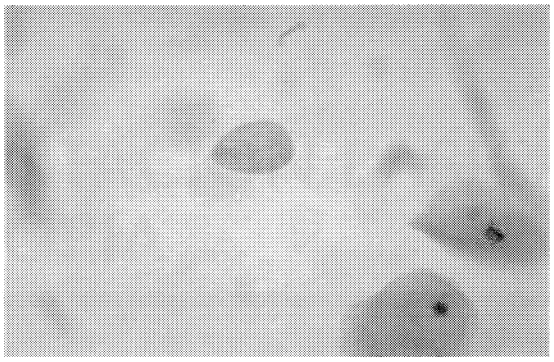


Lámina I-17. Tricomonas con forma ovoide y flagelos móviles.

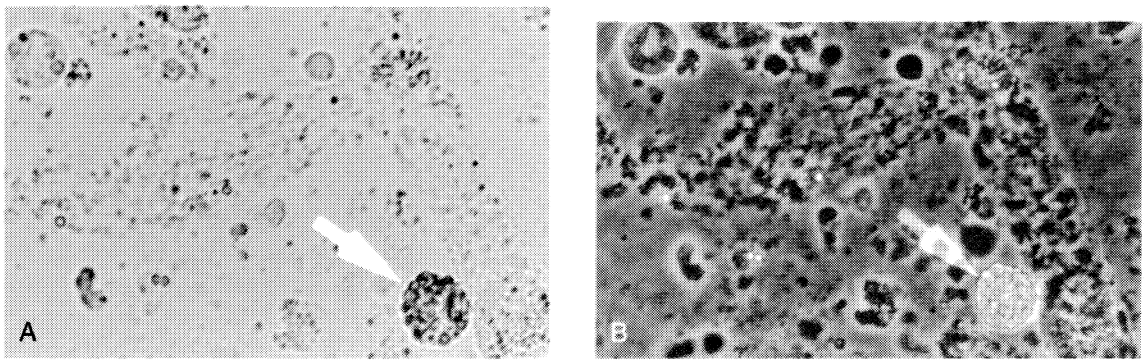


Lámina I-18. Macrófago oval graso. **A**. Gran aumento que muestra partículas grasas doblemente refractivas (*flecha*). **B.** Microscopia de fase de la misma muestra (*flecha*).

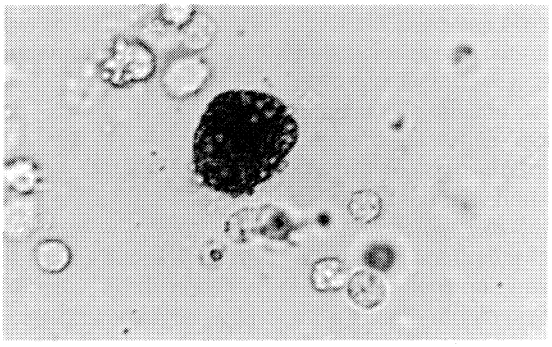


Lámina I-19. Macrófago oval graso, imagen de gran aumento. Obsérvense los finos gránulos secretorios en el líquido prostático.

4
INSTRUMENTACIÓN BÁSICA Y CISTOSCOPIA

H. Ballentine Carter

Cateterismo uretral
Indicaciones
Tipos de catéteres
Preparación del paciente
Técnica
Cateterismos difíciles

Dilatación uretral
Indicaciones
Preparación del paciente
Técnica

Uretrocistoscopia
Indicaciones
Preparación del paciente
Equipo endoscópico
Técnica

Pielografía retrógrada
Indicaciones
Preparación del paciente
Técnica

La instrumentación y la endoscopia del tracto urinario inferior se realizan de rutina para el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades urológicas. Un conocimiento básico de la anatomía del tracto urinario inferior y los instrumentos disponibles es esencial para la manipulación segura y exitosa del tracto urinario inferior. En este capítulo se analizan las técnicas básicas que se utilizan en la práctica de consultorio de urología. La ureteroscopia y otras técnicas endoscópicas se tratan en el capítulo 97, Ureteroscopia y acceso ureteral retrógrado.

CATETERISMO URETRAL

Indicaciones

El cateterismo uretral cumple objetivos diagnósticos y terapéuticos en la enfermedad urológica. Se dispone de muchos tipos de catéteres para el cateterismo uretral y la elección de un tipo específico depende de la razón para el procedimiento.

En lo que concierne al diagnóstico, el cateterismo uretral se lleva a cabo con frecuencia en las mujeres para la obtención de una muestra de orina no contaminada por la flora cutánea. Este procedimiento no suele ser necesario en los hombres, dado que por lo general pueden obtenerse muestras de orina limpias y no contaminadas por la flora cutánea. La determinación del volumen de orina residual posmiccional puede efectuarse de forma menos invasiva mediante ecografía; sin embargo, a menudo es necesario cateterizar al paciente con esta finalidad cuando no se dispone de un equipo ecográfico. La instilación de medios de contraste en la vejiga y la uretra para la cistouretrografía y los estudios urodinámicos para evaluar la función vesical y uretral requiere cateterismo uretral.

El alivio de una obstrucción intravesical es una de las indicaciones más comunes para el cateterismo uretral. La obstrucción infravesical puede ser consecuencia de un aumento de tamaño de la próstata, coágulos sanguíneos dentro de la vejiga, estrecheces posquirúrgicas y procesos inflamatorios uretrales. En estos casos puede ser necesaria la introducción de un catéter especial para aliviar la obstrucción. Los catéteres uretrales también pueden utilizarse para drenar la vejiga después de procedimientos quirúrgicos que involucran el tracto urinario inferior y para el monitoreo preciso de la excreción urinaria en un contexto clínico o quirúrgico. El cateterismo intermitente realizado por el mismo paciente o por un ayudante representa un método frecuente para el tratamiento de la disfunción vesical neurogénica cuando la vejiga es capaz de funcionar como órgano de almacenamiento, pero ya no se vacía de manera normal. Aunque muchos pacientes internados se tratan con cateterismo permanente debido a incontinencia urinaria, en la medida de lo posible es pre-

ferible utilizar técnicas de cateterismo intermitente o un dispositivo de recolección de orina con un profiláctico para evitar el alto riesgo de infección asociado con el cateterismo uretral prolongado. Por último, en la práctica urológica los catéteres uretrales a menudo se emplean como tutores después de una intervención quirúrgica para permitir la cicatrización de una anastomosis o una incisión relacionada con el cuello vesical o la uretra.

Tipos de catéteres (fig. 4-1)

Debe recordarse que el tamaño del catéter por lo general se refiere a la escala francesa (Fr) (circunferencia en milímetros), en la que 1 Fr = 0,33 mm de diámetro. Para la conversión entre las escalas es fácil recordar que cada milímetro de diámetro equivale a alrededor de 3 Fr; por lo tanto, un catéter N° 18 Fr tiene unos 6 mm de diámetro. El tamaño del catéter se refiere al diámetro externo del tubo y no a su diámetro intraluminal. Por lo tanto, un catéter N° 20 Fr puede tener un tamaño intraluminal diferente para el drenaje urinario, en función del tipo de material utilizado para su fabricación y la cantidad de luces en el interior del catéter (véase el análisis más adelante).

Los catéteres rectos de goma o látex (véase fig. 4-1A-C), **a menudo conocidos como catéteres de Robinson, con mayor frecuencia se utilizan para un cateterismo en un tiempo (cateterismo directo).** Se encuentran disponibles con numerosas perforaciones, lo que los torna ideales para los coágulos vesicales. Si bien estos catéteres pueden dejarse in situ para el drenaje vesical fijándolos al pene con tela adhesiva, no se toleran tan bien como los de otros materiales (p. ej., silicona) debido a su tendencia a encostrarse con los precipitados urinarios. En las mujeres se utilizan catéteres rectos más cortos.

Los catéteres con un extremo curvo (p. ej., catéteres acodados, véase fig. 4-1D) **fueron ideados de manera específica para saltear áreas de la uretra masculina difíciles de atravesar con un catéter recto.** La uretra bulbar masculina normal en forma de S y la uretra prostática que acompaña a una próstata aumentada de tamaño pueden ser difíciles de atravesar con un catéter recto debido a la angulación uretral asociada con la primera y a la elevación del cuello vesical asociada con la segunda. Se dispone de catéteres con extremos curvos y balones en su parte distal (véase la descripción de los catéteres de Foley) para utilizar en los casos en los que el paciente debe seguir cateterizado después de la introducción exitosa de un catéter acodado. Además, los catéteres acodados pueden emplearse para irrigar coágulos vesicales mediante orificios adicionales en su extremo si es imposible introducir un catéter recto en la vejiga.

Los catéteres de autorretención (véase fig. 4-1E-G), como los de Pezzer y Malecot, poseen una configuración que los mantiene dentro de una víscera hueca después de su colocación durante la cirugía a cielo abierto. Para su inserción, las alas del catéter (o sea, el mecanismo de retención) se aplanan estirando el catéter mediante un alambre colocado en su interior o desde afuera con una pinza. Las ventajas de estos catéteres son el excelente drenaje urinario a través de la luz única (sin mecanismo de balón) y el diseño del extremo, que los convierte en cánulas ideales para su uso como tubos de cistostomía o nefrostomía.

Los catéteres de tipo Foley (véase fig. 4-1H e I) se utilizan a menudo para el cateterismo uretral prolongado. Estos catéteres poseen un mecanismo de balón en el extremo distal que, después de su insuflación, impide que el catéter se deslice a través del cuello vesical. Se dispone de catéteres de Foley de dos vías (véase fig. 4-1H) y

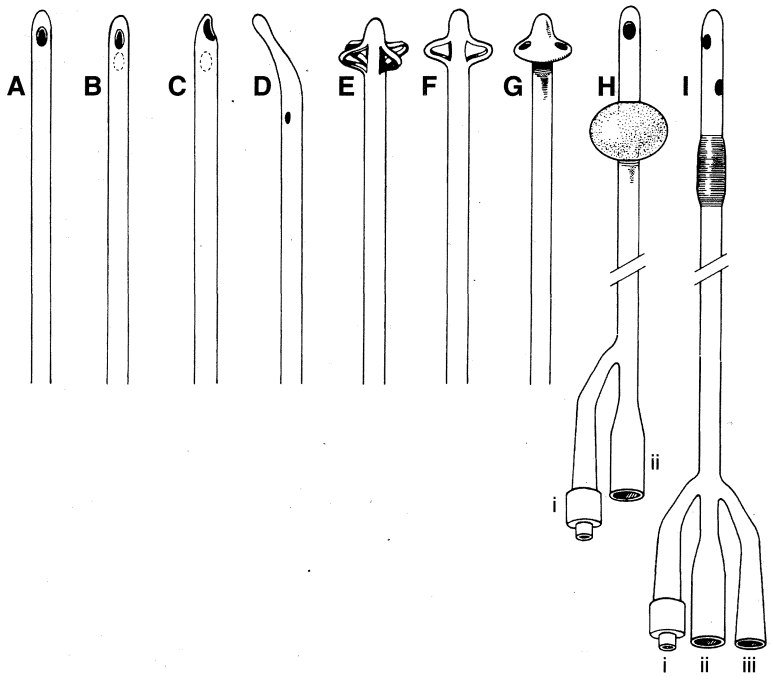


Fig. 4-1. Tipos de catéteres de gran calibre. **A.** Catéter uretral con extremo cónico, una perforación. **B.** Catéter uretral de Robinson. **C.** Catéter uretral con extremo en forma de silbato. **D.** Catéter con extremo en oliva fenestrado acodado. **E.** Catéter uretral de cuatro alas de autorretención de Malecot. **F.** Catéter de dos alas de autorretención de Malecot. **G.** Drenaje de autorretención de Pezzer de extremo abierto utilizado para el drenaje de una cistostomía. **H.** Catéter con balón de tipo Foley, una rama del extremo distal para la insuflación del balón (i), una para el drenaje (ii). **I.** Catéter con balón de tres vías de tipo Foley, una rama del extremo distal para insuflación del balón (i), una para drenaje (ii) y una para infundir la solución de irrigación para evitar la retención de coágulos dentro de la vejiga (iii).

tres vías (véase fig. 4-1I), así como de numerosos tamaños. Los catéteres de dos vías poseen una luz pequeña para la insuflación del balón y una luz mayor para el drenaje urinario. Los catéteres de tres vías cuentan con una luz pequeña para la insuflación del balón, una para la instilación del agente irrigante y otra de mayor diámetro para el drenaje vesical. Los catéteres de dos vías se emplean cuando está indicado un cateterismo prolongado para el drenaje urinario. Los de tres vías se usan cuando se requiere irrigación y drenaje de la vejiga, como en un paciente con una hemorragia vesical con riesgo de formar coágulos intravesicales que podrían conducir a una obstrucción del cuello vesical. Debe recordarse que **los catéteres sin una luz para la insuflación del balón (p. ej., de Malecot) poseen un mayor diámetro luminal para el drenaje vesical que los catéteres de Foley de la misma circunferencia externa. Asimismo, para un diámetro externo dado, los catéteres de dos vías (con puerta con balón) poseen un tamaño intraluminal mayor para el drenaje urinario que los de tres vías (con un orificio para el balón y otro para la instilación del líquido).**

Preparación del paciente

Al igual que en el caso de otros procedimientos, debe comunicarse al paciente el objetivo del cateterismo y advertírsele acerca de las posibles molestias relacionadas con la maniobra. Dado que el cateterismo implica la instrumentación de una vía urinaria en teoría estéril, es esencial preparar la uretra y las áreas vecinas como para un procedimiento quirúrgico. En el hombre se recomienda la inyección retrógrada de 10 a 15 mL de un lubricante anestésico hidrosoluble, como jalea de clorhidrato de lidocaína al 2%, y la colocación de una pinza uretral durante 5 a 10 minutos para permitir que el anestésico entre en contacto con las superficies mucosas antes de cualquier instrumentación uretral. En la mujer el agente lubricante anestésico puede colocarse en forma directa sobre el catéter o en la punta de un hisopito y en la uretra antes del cateterismo.

Técnica

En el hombre el pene se sostiene en posición perpendicular con respecto al cuerpo (señalando ligeramente hacia el ombligo) sin comprimir la uretra, y se coloca el catéter en el meato uretral sosteniéndolo por su extremo. La introducción suave del catéter se asocia con un menor grado de molestias y la experiencia permite percibir la resistencia natural de los tejidos en el momento en que el catéter atraviesa el esfínter externo. A medida que el catéter se aproxima a la uretra bulbomembranosa (esto es, en el nivel del esfínter externo) puede solicitarse al paciente que respire con lentitud y profundidad para facilitar la relajación y el pasaje del catéter. Si se encuentra resistencia no debe intentarse la introducción forzada del catéter, sino que debe aplicarse una presión suave continua y evaluar el nivel de la posible obstrucción.

En la mujer se usan catéteres más cortos para un cateterismo en un tiempo. Después de separar los labios vulvares en general es posible identificar con facilidad el meato uretral y el catéter se introduce con suavidad hasta el interior de la vejiga. **Si se anticipa la necesidad de un cateterismo prolongado (más de 1 semana) es preferible utilizar un catéter de Foley fabricado de un material de máxima biocompatibilidad. Los catéteres de silicona en general se toleran mejor en el largo plazo que los catéteres de materiales como látex o poliuretano.** Además, es necesario seleccionar el menor diámetro posible que permita cumplir con el propósito del cateterismo, porque las secreciones uretrales drenan con más facilidad alrededor de los catéteres más pequeños. Permitir el egreso de las secreciones uretrales disminuye la posibilidad de una respuesta inflamatoria uretral significativa. En el adulto se utilizan con mayor frecuencia catéteres 16 a 18 Fr para el drenaje vesical de rutina; en los niños a menudo es necesario utilizar tubos de alimentación de 3 a 5 Fr.

Cateterismos difíciles

La dificultad para cateterizar a un paciente de sexo masculino puede obedecer a diversas causas. Dos de las más frecuentes son la imposibilidad de atravesar la uretra bulbar con forma de S y la resistencia al pasaje del catéter en el nivel de la uretra bulbomembranosa con estrechamiento del esfínter externo. Estos inconvenientes pueden contrarrestarse con facilidad mediante el uso de un catéter acodado para atravesar la zona bulbar o por medio de la aplicación de una presión suave para atravesar el esfínter externo.

Las estenosis uretrales, el aumento del tamaño de la próstata y las contracturas posquirúrgicas del cuello vesical pueden complicar el cateterismo uretral. Si surgen dificultades para introducir el catéter es conveniente seguir un plan con pasos racionales con el fin de elevar a un máximo las probabilidades de éxito para superar la dificultad (fig. 4-2). Con frecuencia los antecedentes urológicos orientarán hacia el posible problema que dificulta el cateterismo. Por ejemplo, es probable que el paciente con antecedentes de uretritis gonocócica en quien el cateterismo se complica presente una estrechez de la uretra péndula, mientras que el que se sometió a una prostatectomía a cielo abierto quizá presente una contractura del cuello vesical. Los antecedentes urológicos, en conjunción con las observaciones clínicas durante la instrumentación infructuosa inicial de la uretra, por lo general orientan al médico hacia la naturaleza del problema.

Cuando el primer intento de cateterismo uretral es difícil se recomienda inyectar de forma retrógrada 10 a 15 mL de un lubricante anestésico hidrosoluble en el interior de la uretra, si esa medida no se adoptó con anterioridad. Si se considera que el catéter atravesó la uretra bulbomembranosa y se sospecha que el problema radica en una contractura del cuello vesical, es conveniente utilizar un catéter acodado de látex, comenzando con un calibre 12 Fr; este catéter a menudo permitirá saltear el área de obstrucción. El extremo acodado puede facilitar el pasaje a través del labio del cuello vesical, que a veces se ubica en la posición de la hora 6 en los hombres con una contractura del cuello vesical. El extremo angulado del

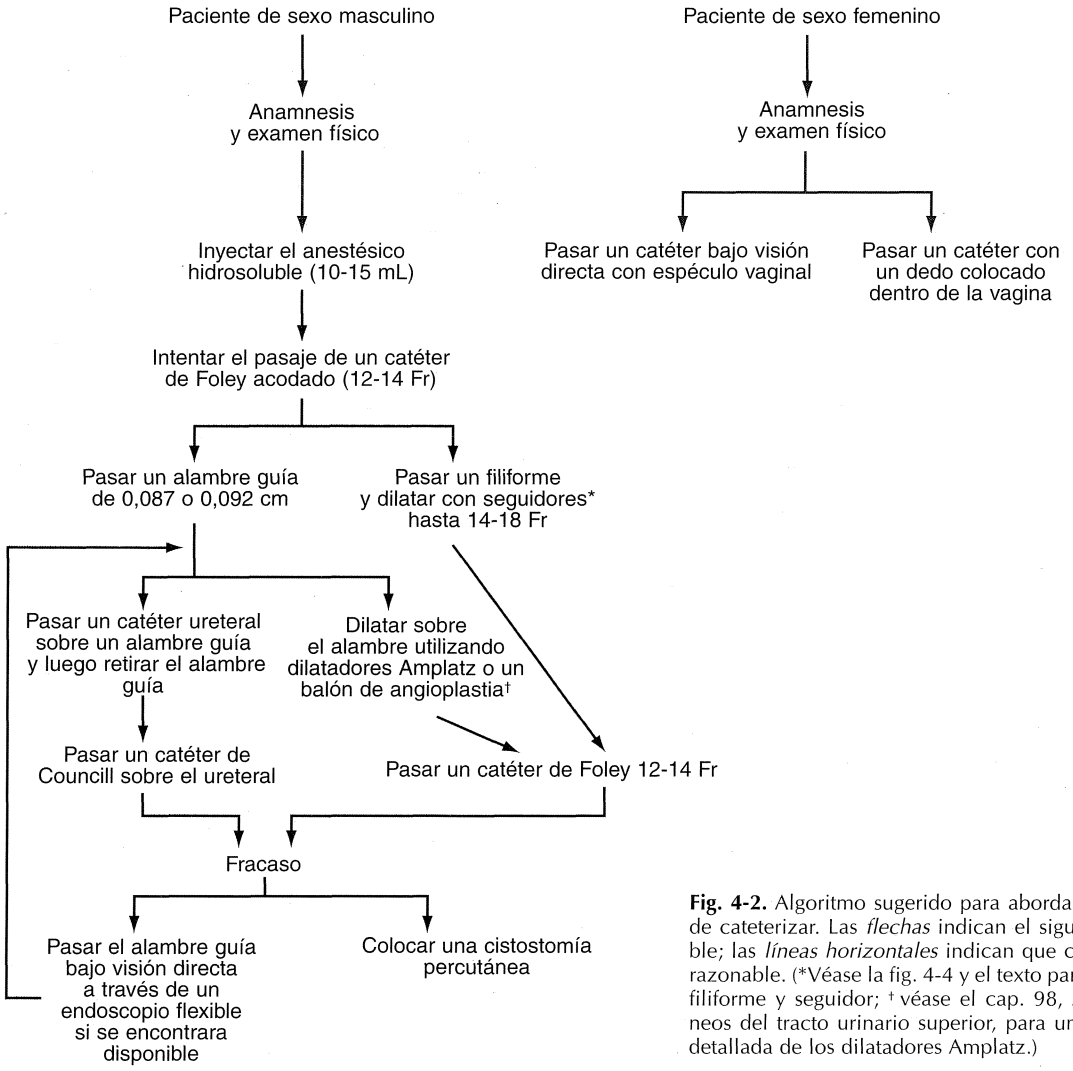


Fig. 4-2. Algoritmo sugerido para abordar al paciente difícil de cateterizar. Las *flechas* indican el siguiente paso razonable; las *líneas horizontales* indican que cualquier opción es razonable. (*Véase la fig. 4-4 y el texto para la explicación de filiforme y seguidor; † véase el cap. 98, Abordajes percutáneos del tracto urinario superior, para una explicación más detallada de los dilatadores Amplatz.)

catéter debe mantenerse en la misma posición durante el pasaje del catéter, con la posición de la hora 12 (el extremo acodado hacia arriba) marcada en el extremo proximal del catéter.

Si el uso de un catéter acodado no resuelve el problema, a veces es posible introducir un alambre guía con un extremo flexible en el interior de la vejiga. Luego se introduce un catéter uretral de extremo abierto sobre el alambre guía y por último puede introducirse un catéter uretral con un orificio terminal (catéter de Councill) sobre el alambre guía y el catéter uretral (fig. 4-3) (un catéter uretral N° 6 Fr pasará sobre un alambre guía de 0,095 cm; un catéter N° 5 Fr pasará sobre un alambre guía de 0,087 cm). Cualquier catéter puede utilizarse como uno de Councill si se dispone de un instrumento en sacabocados para fabricar un orificio en el extremo que permita la inserción en el alambre guía y el catéter uretral (véase fig. 4-3). Cuando falla la colocación del alambre guía, un catéter filiforme puede pasar el cuello vesical (fig. 4-4). Este catéter puede conectarse con suavidad a un pequeño seguidor (véase la sección sobre "Dilatación uretral"). Cuando se necesita una presión más que suave para intentar pasar cualquier instrumento al interior de la vejiga, el procedimiento debe abortarse antes de que se produzca cualquier traumatismo uretral.

Si se encuentra disponible, se puede pasar un cistoscopio flexible (véanse las secciones sobre "Dilatación uretral" y "Uretrocistoscopia") hasta el nivel de la obstrucción y se coloca un alambre guía en el interior de la vejiga bajo visión directa. El alambre guía puede utilizarse para introducir un catéter uretral, como se describió con anterioridad, o para guiar el pasaje de los dilatadores semirrígidos Amplatz (descritos en el cap. 98, Abordajes percutáneos del tracto urinario superior) para la dilatación de la estrechez uretral (véase la sección sobre dilatación uretral").

Cuando no es posible saltear con suavidad una contractura del cuello vesical mediante los enfoques descritos con anterioridad, es preferible la colocación de un tubo de cistostomía a continuar los intentos de cateterismo para evitar el traumatismo uretral. En un momento ulterior se realizarán las investigaciones pertinentes (radiológicas, endoscópicas o ambas) para definir la naturaleza de la obstrucción. Se dispone de equipos para cistostomía percutánea con catéter y obturador (fig. 4-5A). La punción percutánea de la vejiga se logra con el

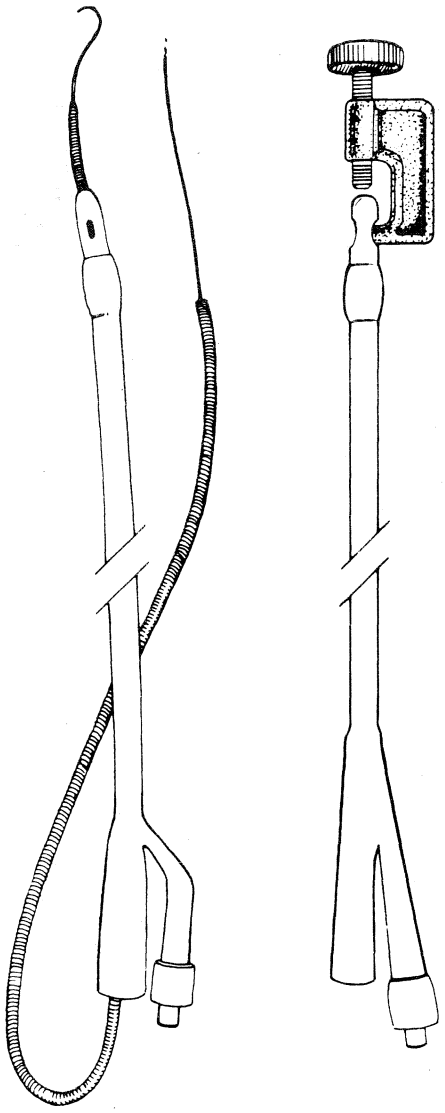


Fig. 4-3. *Izquierda.* Catéter de Councill –con perforación en el extremo– introducido sobre un alambre guía y un catéter uretral. *Derecha.* Creación de una perforación en el extremo en un catéter de tipo Foley con un sacabocados.

obturador y el catéter ensamblados; la extracción del obturador deja el catéter colocado en el interior de la vejiga.

Durante la preparación para la cistostomía percutánea se prepara y cubre con campos estériles el área suprapúbica con el paciente en posición de decúbito dorsal. Se debe anestesiar el trayecto percutáneo, alrededor de 5 cm por encima de la sínfisis del pubis en la línea media. A continuación se coloca una aguja para punción lumbar, con una jeringa de 10 mL en el extremo, perpendicular a la piel y se la introduce mientras se hace presión negativa con el émbolo de la jeringa (véase fig. 4-5B). Se documenta la colocación correcta de la aguja mediante la extracción de orina en la jeringa. Se coloca luego el conjunto de catéter de cistostomía y obturador de la misma forma que la aguja espinal y se retira el obturador, para dejar colocado el catéter. Se asegura el catéter a la pared abdominal con un punto. Antes de considerar la colocación de una cistostomía percutánea, debemos asegurarnos de que no hay trastorno alguno de la coagulación y de que el paciente no recibe un anticoagulante. Si se realizó una cirugía abdominal o pelviana previa, o si la vejiga no está llena, se debe considerar el uso de la ecografía para localizar la vejiga, porque el intestino puede estar en estrecha proximidad con el trayecto percutáneo.

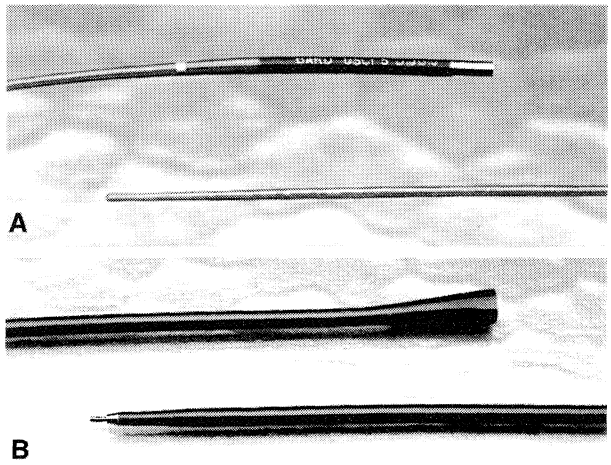


Fig. 4-4. A. Filiforme con extremo metálico con surco para aceptar el seguidor. **B.** Seguidor con extremo metálico ideado para conectarse con el filiforme. (*A* y *B,* Cortesía de CR Bard, Inc., Covington, Ga.)

La dificultad para cateterizar la uretra femenina no es frecuente y a menudo es resultado de una obesidad extrema y de la incapacidad para localizar el meato uretral. La colocación de un espéculo vaginal puede ayudar a localizar la uretra. Además, se puede dirigir un catéter dentro de la uretra y en dirección cefálica utilizando un dedo colocado en la vagina como guía (véase el algoritmo, fig. 4-2).

DILATACIÓN URETRAL

Indicaciones

La dilatación uretral en el hombre en general se efectúa para la colocación posterior de un endoscopio o para tratar una estenosis uretral o la contractura del cuello vesical. No es raro que el diámetro externo de los instrumentos utilizados en la cirugía transuretral (N° 24 a 26 Fr) exceda el diámetro de la uretra, sobre todo en el nivel del meato uretral y la fosa navicular. En estos casos será necesario dilatar la uretra con suavidad antes de introducir el endoscopio.

La dilatación es una opción terapéutica para el tratamiento de las estenosis uretrales y contracturas del cuello vesical. Sin embargo, la dilatación repetida puede conducir a traumatismos de la uretra que terminarán por agravar el proceso inflamatorio y promoverán la formación de nuevas estenosis. En las mujeres las estenosis uretrales verdaderas son poco habituales en ausencia de intervenciones quirúrgicas previas uretrales o del cuello vesical. Si bien la dilatación de la uretra femenina como tratamiento de la disfunción miccional y las infecciones

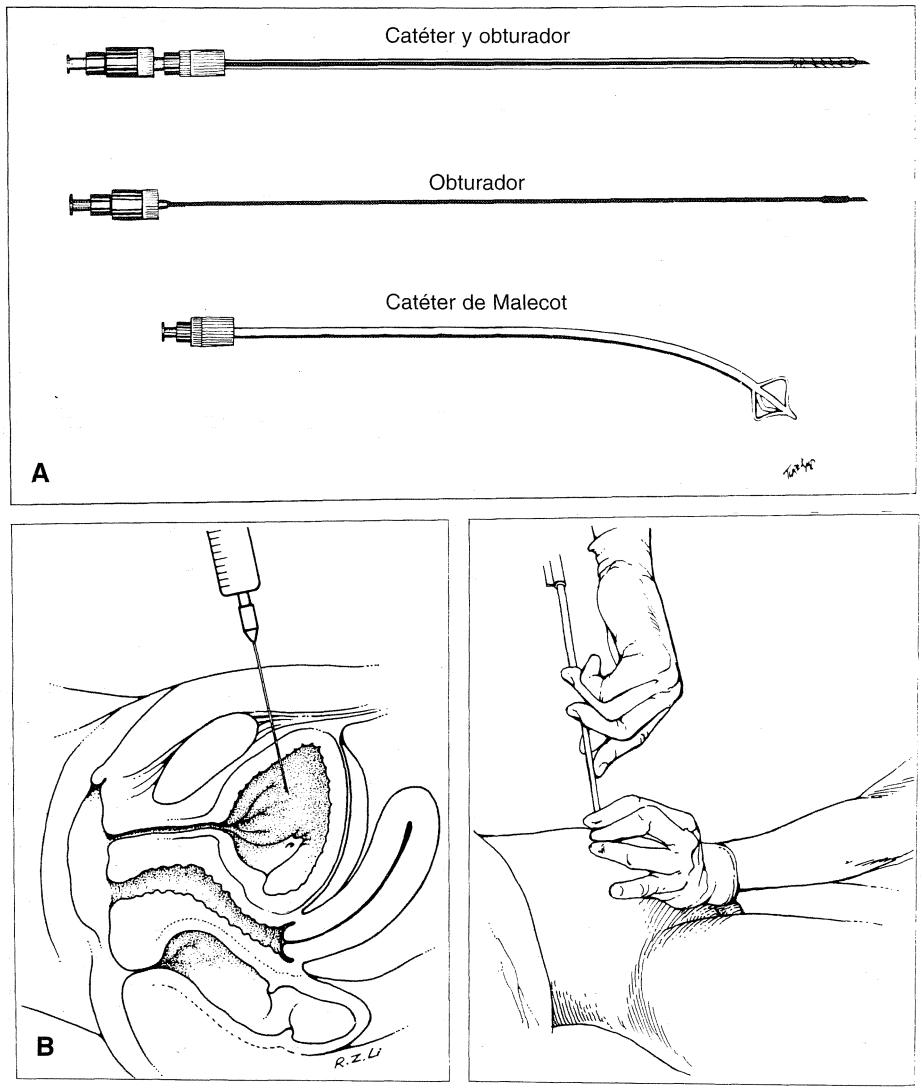


Fig. 4-5. A. Equipo para cistostomía percutánea de Stamey con obturador y catéter. **B.** Localización de la vejiga con una aguja de punción lumbar colocada por vía percutánea por arriba del hueso pubiano (*izquierda*). Colocación de un catéter de cistostomía percutáneo con obturador (*derecha*). (**A** y **B**, tomados de Zderic SA, Hanno PM. Suprapubic cystostomy and cutaneous vesicostomy. En Fowler JE [ed.]: Urologic Surgery. Boston, Little, Brown, 1992, pp 235-236.)

recurrentes era un procedimiento frecuente en otra época, no hay datos objetivos que indiquen que esta modalidad terapéutica sea superior a otras (p. ej., tratamiento farmacológico). En ocasiones es necesario dilatar la uretra femenina con suavidad antes de introducir un endoscopio más grande.

Preparación del paciente

Cuando se necesita una dilatación uretral antes de un procedimiento transuretral no se requiere una preparación específica, dado que el paciente ya se preparó para la cirugía. Antes de comenzar la dilatación uretral en un consultorio externo es esencial garantizar la esterilidad del procedimiento y obtener una anestesia local apropiada, como la que se describió para el cateterismo uretral. Si el paciente presenta una infección urinaria es necesario tratarla antes de la instrumentación uretral.

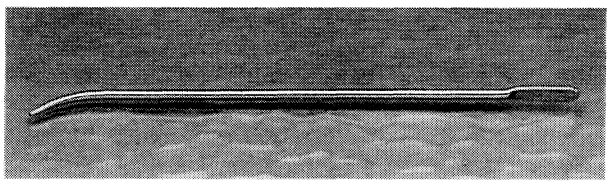


Fig. 4-6. Sonda metálica con un extremo curvo ideada para atravesar la uretra masculina y utilizada por lo general para la dilatación uretral. (Cortesía de CR Bard, Inc., Covington, Ga.)

Técnica

La dilatación uretral puede efectuarse con sondas o bujías metálicas, catéteres uretrales de calibre creciente, filiformes y seguidores, dilatadores Amplatz (véase cap. 98, Abordajes percutáneos del tracto urinario superior) o expansión con balones. Las sondas de metal con extremos curvos (fig. 4-6) son útiles para la dilatación de la uretra masculina antes de la endoscopia si el endoscopio es demasiado grande como para que pueda introducirse con facilidad a través de la uretra. Por lo general la uretra se dilata hasta un calibre 1 Fr mayor del endoscopio a utilizar. En el hombre este procedimiento se lleva a cabo sosteniendo el pene estirado y rotando la sonda mientras que el pene se dirige en dirección cefálica a medida que

la sonda se aproxima a la uretra bulbar, de manera que la angulación de la sonda corresponda a la de la uretra bulbar. Se recomienda cautela durante la inserción de una sonda metálica; no debe ejercerse una presión forzada si se encuentra resistencia para evitar el riesgo de traumatismos uretrales graves. En la corta uretra femenina el pasaje de sondas metálicas rectas y cortas, al igual que la introducción de catéteres, no presenta problemas.

Pueden emplearse catéteres uretrales de calibre creciente para la dilatación uretral que se pasan como se describió con anterioridad. Los pacientes pueden aprender la técnica de autodilatación de modo de prevenir la recurrencia de estenosis después del tratamiento. Este enfoque es más apropiado en los pacientes de edad avanzada con estenosis fáciles de saltear mediante un catéter uretral después de la incisión quirúrgica de la estenosis.

Los filiformes son catéteres de calibre pequeño (N° 5 Fr o menor) de extremo recto o espiralado que carecen de luz, a los que puede conectarse un catéter más grande (seguidor) con una luz propia (véase fig. 4-4). El extremo del filiforme al inicio se pasa sin el seguidor y mantiene el acceso a la vejiga una vez introducido en ella mediante movimientos de rosca. Luego se conecta el seguidor al filiforme y se lo utiliza para dilatar la obstrucción mediante su pasaje suave por sobre del filiforme. Una vez retirado el seguidor es posible introducir otro de mayor calibre sobre el filiforme y repetir el cateterismo.

Los filiformes y los seguidores son útiles para saltear y dilatar estenosis uretrales. En ocasiones una estenosis estrecha puede ser atravesada por un único filiforme (de extremo recto o espiralado); sin embargo, con mayor frecuencia, el filiforme se introducirá en una falsa vía asociada con la estrechez. A menudo es posible continuar introduciendo filiformes con suavidad en la uretra hasta ocluir la falsa vía con estos catéteres y permitir que uno atraviese el área estrechada hasta llegar al interior de la vejiga. Esto se logra con mayor frecuencia si se obstruye la falsa vía con filiformes rectos y se utiliza un filiforme de extremo espiralado para entrar en la vejiga. Puede ser necesario colocar entre cinco y diez filiformes hasta atravesar una obstrucción uretral difícil. Los filiformes y los seguidores pueden utilizarse para la dilatación inicial de una estrechez uretral y así permitir el pasaje de un catéter, como ya se mencionó. Sin embargo, no se recomiendan las dilataciones repetidas con filiformes y seguidores para el tratamiento de las estenosis uretrales. Los pacientes con estenosis uretrales que requieren la introducción repetida de filiformes para saltear la obstrucción deberían tratarse con alguna modalidad terapéutica definitiva.

Un balón de angioplastia puede colocarse sobre un alambre guía e inflarse para llevar a cabo la dilatación uretral si dicho alambre guía puede introducirse previamente en la vejiga. Este método de dilatación uretral requiere fluoroscopia para la apropiada colocación del balón y puede provocar menos traumatismo que otras formas de dilatación.

Si se dispone puede utilizarse un cistoscopio flexible (véase sección sobre uretrocistoscopia) en el departamento de emergencias o en la sala del paciente para visualizar en forma directa el área de obstrucción. Una vez visualizada, por lo general puede colocarse un alambre guía a través del endoscopio hasta el interior de la vejiga. Luego se puede retirar el endoscopio y dejar colocado el alambre guía que permite el acceso para la dilatación de las estenosis. La dilatación puede lograrse con un balón de angioplastia como se mencionó antes, o dilatadores Amplatz semirrígicos de diámetro creciente.

URETROCISTOSCOPIA

Indicaciones

La visualización directa de la uretra anterior y posterior, del cuello vesical y de la vejiga puede lograrse mediante uretrocistoscopia. La indicación primaria es el diagnóstico de las enfermedades del tracto urinario inferior. Sin embargo, la cistoscopia también permite el acceso a las vías urinarias superiores para su diagnóstico y tratamiento.

En lo que respecta al diagnóstico de los trastornos de las vías urinarias inferiores, los signos y los síntomas posiblemente relacionados con el tracto urinario se evalúan mediante uretrocistoscopia para visualizar en forma directa la anatomía y la patología macroscópica de las vías urinarias inferiores, que puede ser responsable del cuadro clínico del paciente. Además, la uretrocistoscopia permite la obtención del material apropiado para los estudios citológicos e histológicos. Una de las indicaciones más comunes para este procedimiento es la evaluación de la hematuria microscópica y macroscópica. Mediante la combinación de técnicas radiográficas y endoscópicas es posible determinar la fuente de la hemorragia en las vías urinarias superiores o inferiores (véase la sección sobre pielografía retrógrada). Otra indicación para la uretrocistoscopia es la evaluación de los problemas de la micción (obstructivos o irritativos), que pueden ser consecuencia de anormalidades neurológicas, inflamatorias, neoplásicas o congénitas.

La cistoscopia permite el acceso a las vías urinarias superiores. El examen diagnóstico con contraste de la totalidad del tracto urinario superior se lleva a cabo mediante la inyección retrógrada de medio de contraste a través de catéteres pequeños introducidos por vía cistoscópica (véase sección sobre pielografía retrógrada). A través del cistoscopio es posible introducir tutores ureterales para saltear o prevenir una obstrucción, además de catéteres y cepillos ureterales con la finalidad de obtener material para examen citológico e histológico del tracto urinario superior. En la mayor parte de los casos la radioscopia se utiliza en conjunción con estos procedimientos diagnósticos y terapéuticos de las vías urinarias superiores.

Preparación del paciente

Es importante asegurarse de que el paciente no padezca una infección urinaria activa antes de la uretrocistoscopia, dado que hay riesgo de exacerbar la infección con la instrumentación del tracto urinario. Una vez que el sujeto recibió información acerca del propósito del procedimiento, en los hombres la preparación es la misma que

para el cateterismo uretral. En las pacientes de sexo femenino deben instilarse 5 a 10 mL de un gel anestésico lubricante en la uretra antes del procedimiento. Es importante garantizar la esterilidad y obtener una anestesia uretral suficiente para la uretrocistoscopia diagnóstica. El uso de anestesia uretral local permite llevar a cabo una fulguración de la vejiga y obtener pequeñas muestras de biopsia de la mucosa uretral y vesical a través del cistoscopio. Además, es posible la instrumentación del tracto urinario superior. Los procedimientos endoscópicos más complejos deberán realizarse con anestesia general o regional.

Equipo endoscópico

La uretrocistoscopia puede realizarse con endoscopios rígidos (fig. 4-7) o flexibles (fig. 4-8). El uso de un endoscopio rígido se asocia con muchas ventajas: 1) una mejor visión debido al uso de un sistema de lentes en vástago (rod-lens) en los instrumentos rígidos en lugar del sistema de fibra óptica de los flexibles; 2) un canal operativo de mayor calibre que posibilita un mayor margen de maniobra durante el pasaje de los instrumentos accesorios; 3) una luz de mayor calibre para el flujo de agua, lo que mejora la visión y 4) una mayor facilidad para efectuar maniobras y mantener la orientación durante la inspección en el interior de la vejiga. Las ventajas de los endoscopios flexibles para la uretrocistoscopia son: 1) un menor grado de molestias para el paciente; 2) la posibilidad de llevar a cabo el procedimiento con el individuo en decúbito dorsal; 3) la introducción más fácil del instrumento a través de un cuello vesical alto y 4) la posibilidad de angulación multidireccional del extremo del instrumento.

El tamaño de los uretrocistoscopios por lo general se define con la escala francesa y se refiere a la circunferencia externa del instrumento en milímetros. Se dispone de endoscopios de diferentes tamaños para su uso en pacientes pediátricos (N° 8 a 12 Fr) y adultos (N° 16 a 25 Fr).

Los uretrocistoscopios rígidos modernos están compuestos por una funda, el obturador, el puente y los telescopios (véase fig. 4-7). La lente telescópica se introduce a través de la funda mediante la conexión de un puente a la funda. El puente no solo permite la introducción del telescopio sino también el acceso al canal operativo de la funda para la introducción de los instrumentos accesorios a través del endoscopio. Se puede colocar un sistema deflector (palanca de Albarran) a través de la funda que permite el pasaje y la deflexión controlada de los catéteres por el canal operativo. La fuente de líquido irrigador se conecta a la funda y la fuente de luz fibroscópica lo hace directamente al telescopio. Pueden colocarse obturadores a través de la funda que proporcionan un extremo liso y romo que facilita el pasaje, y hay obturadores por los que puede pasarse un telescopio (obturadores visuales) lo que proporciona un método fácil para visualizar en forma directa la introducción del endoscopio.

Los telescopios están compuestos por un sistema de iluminación y uno de visualización. Los telescopios modernos se basan en la iluminación de fibra óptica y un sistema de visualización de lentes en vástago. El objetivo situado en el extremo del instrumento capta la luz de la imagen y la transmite al ocular a través del sistema de lentes en vástago. Se dispone de telescopios con distintos ángulos de visión para la uretroscopia y la inspección vesical. Para la uretroscopia por lo general se usa una lente

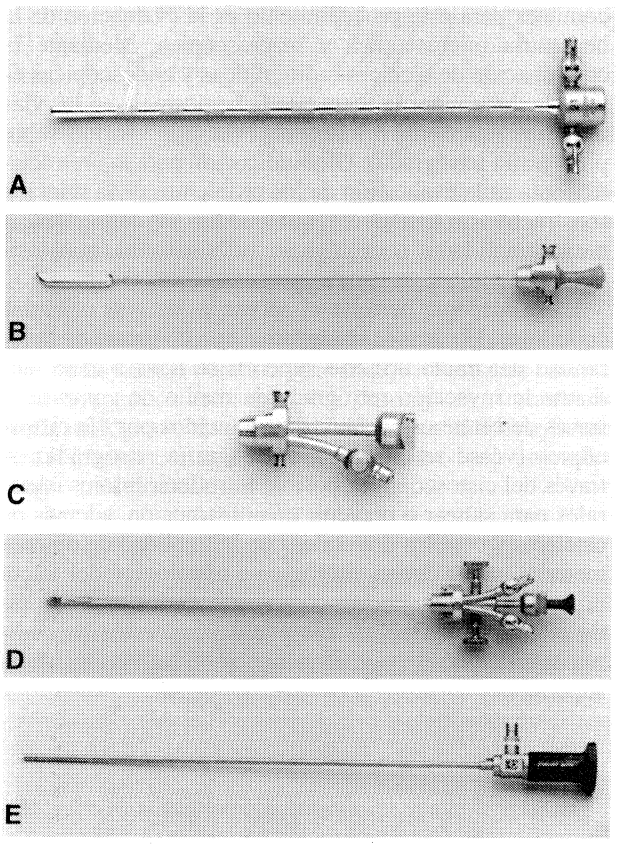


Fig. 4-7. El cistoscopio rígido presenta: **A.** Funda metálica a la que se conecta la fuente de agua. **B.** Obturador. **C.** Puente. **D.** Sistema deflector (palanca de Albarran) y **E.** Lente a la que se conecta una fuente luminosa. (**A-E**, cortesía de Circon Corp., Santa Bárbara, Ca.)

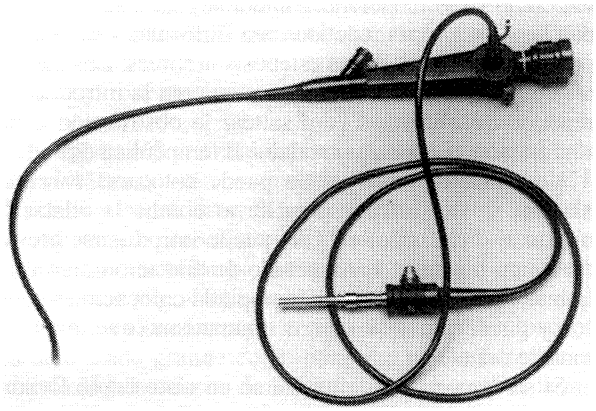


Fig. 4-8. Cistoscopio flexible con una fuente luminosa conectada y un extremo deflexionable. (Tomado de Denstedt JD: Cystoscopy: Rigid and flexible. En Krane RJ, Siroky MB, Fitzpatrick JM [eds]: Clinical Urology. Philadelphia, JB Lippincott, 1994, p. 529.)

de 0°, enfocada para obtener una visión recta hacia adelante. Una lente de 30° facilita la inspección de la base y de la parte anterolateral de la vejiga, y una lente de 70 a 90° permite visualizar la cúpula vesical. Pueden utilizarse lentes retrógradas con un ángulo visual mayor de 90° para visualizar el cuello vesical anterior.

Los uretrocistoscopios flexibles (véase fig. 4-8) contienen haces de fibra óptica en el interior de un tallo flexible para iluminación y visualización. El tallo tiene un canal irrigador y uno operativo para el pasaje de los instrumentos accesorios. El extremo de un endoscopio flexible puede realizar una deflexión de 180 a 220° mediante un control para el dedo pulgar localizado cerca del ocular.

La imagen obtenida con un endoscopio rígido o flexible puede transmitirse a un monitor de TV con el uso de una cámara de video (videouretrocistoscopia) (fig. 4-9). Las cámaras de video modernas pueden contener un dispositivo óptico que divide la luz en dos vías (separador de haces) para proporcionar una proyección en el monitor del video y la visualización directa simultánea a través del endoscopio. Las imágenes endoscópicas pueden transferirse a un dispositivo de registro de videos y grabarse, lo que permite documentar y revisar un procedimiento. Una unidad videocistoscópica está compuesta por el endoscopio, el cabezal y el controlador de la cámara de video, una fuente de luz, el monitor de TV y el dispositivo de registro de videos para el almacenamiento de imágenes en la cinta (véase fig. 4-9). Con una unidad videocistoscópica el endoscopista puede realizar el procedimiento utilizando la imagen en el monitor de TV para guiar el movimiento del endoscopio en lugar de mirar a través del ocular del endoscopio. Las ventajas de este enfoque son: 1) la prevención del contacto con los líquidos corporales; 2) la documentación del procedimiento mediante un registrador de video; 3) el uso de un monitor de TV con fines de enseñanza y 4) la educación del paciente.

Técnica

Para la uretrocistoscopia puede utilizarse cualquier tipo de irrigación urológica; por lo general se utiliza agua destilada o solución fisiológica estéril. **Si se piensa realizar una electrocoagulación no deben administrarse soluciones que contengan electrólitos.**

En general, la elección del tamaño de un endoscopio suele responder al mismo principio que en el caso de un catéter uretral, o sea, el menor diámetro externo que permita cumplir el objetivo fijado. Si se lleva a cabo una uretroscopia diagnóstica es adecuado un instrumento pequeño (N° 16 a 17 Fr). Si se requiere un canal operativo más amplio para la introducción del equipo accesorio (p. ej., un dispositivo para biopsia) se seleccionará un endoscopio de mayor calibre.

Durante la uretrocistoscopia debe realizarse una inspección sistemática de la totalidad de la uretra y la vejiga. Antes de introducir el instrumento debe inspeccionarse el meato uretral. Si el tamaño del meato no parece el adecuado para permitir el pasaje del endoscopio puede intentarse una dilatación con sondas metálicas (véase la sección sobre dilatación uretral). Después de lubricar en abundancia la funda del uretrocistoscopio con un lubricante anestésico hidrosoluble, el endoscopio puede introducirse bajo visión directa con una lente de 0° a 30° tomando en cuenta la anatomía uretral.

En el hombre el pene debe sostenerse en posición vertical de manera que forme un ángulo casi recto con la pared abdominal. El endoscopio se introduce a través de la fosa navicular y se inspecciona la uretra anterior a medi-

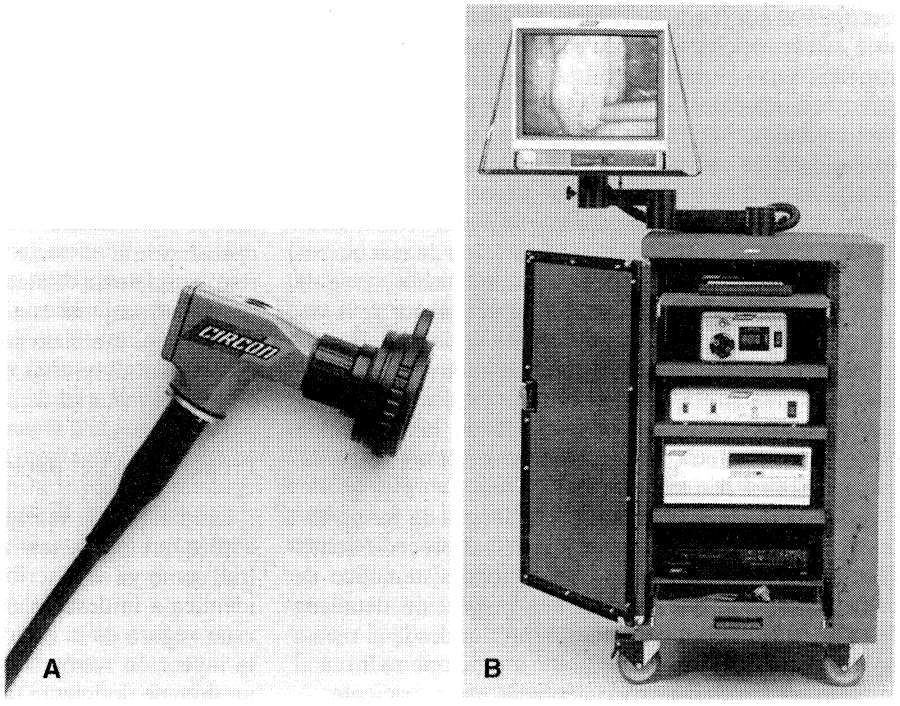


Fig. 4-9. La unidad de videocistoscopia presenta: **A.** Un cabezal de cámara, que se coloca directamente sobre el ocular de la lente cistoscópica. **B.** Un carro de video que contiene un monitor de TV, la fuente luminosa, el controlador de la cámara de video y el dispositivo de registro de videos. (**A** y **B**, Cortesía de Circon Corp., Santa Bárbara, Ca.)

da que se avanza el instrumento con suavidad. Es importante tener en cuenta cualquier anormalidad de la mucosa y el diámetro de la uretra. Si se encuentra resistencia al pasaje del endoscopio deberá utilizarse un instrumento de menor tamaño o llevar a cabo la dilatación de la uretra. A medida que el instrumento avanza e ingresa en la uretra bulbar de mayor diámetro, el endoscopio y el pene se descienden durante la introducción del instrumento hasta que el pene se encuentre paralelo al suelo. Esta maniobra permite el pasaje del endoscopio a través de la uretra membranosa. El esfínter externo es fácil de identificar en el nivel de la uretra membranosa por los pliegues mucosos que se irradian desde la luz estrecha en dirección distal. La aplicación de una presión suave facilita el pasaje del endoscopio a través de esta región. En el momento en que el endoscopio ingresa en la uretra prostática se identifica el colículo seminal (verumontanum). El examinador inspecciona la uretra prostática y evalúa el tamaño de los lóbulos prostáticos y la longitud de la uretra prostática, que puede estar elongada en los pacientes con hipertrofia prostática. Al llegar al cuello vesical puede ser necesario bajar el endoscopio con suavidad para introducir el instrumento en el interior de la vejiga por encima del cuello vesical. Una técnica alternativa es pasar el endoscopio rígido "a ciegas" en el interior de la vejiga como si uno introdujera un dilatador metálico, inspeccionando la uretra al extraer el endoscopio.

La inspección de la uretra femenina se lleva a cabo sin problemas si se inserta el endoscopio bajo visión directa en el meato uretral y se introduce en dirección cefálica hacia el ombligo. Una vez que el endoscopio está en el interior de la vejiga, se lleva a cabo una inspección sistemática de toda la superficie vesical. Mediante la lente de 30° con la vejiga ocupada por una escasa cantidad de líquido es posible identificar la cresta interureteral inmediatamente por dentro del cuello vesical a lo largo del trígono. Luego se identifican los orificios ureterales, varios centímetros por fuera del centro de la cresta interureteral y de estos orificios debe fluir una orina límpida. Debe inspeccionarse el piso vesical por detrás del trígono y la pared vesical posterior. Con la lente de 70° a 90° es posible inspeccionar en forma sistemática las paredes laterales de la vejiga moviendo el endoscopio de adelante hacia atrás a medida que la vejiga se llena con lentitud. Por último se inspeccionan la cúpula y la pared vesical anterior con la lente de 70° a 90°, la instalación de una burbuja de aire en el momento de la instrumentación sirve de indicador de la cúpula vesical. La pared anterior de la vejiga situada justo por detrás del cuello vesical se visualiza mejor con la vejiga solo parcialmente llena y mediante compresión suprapúbica con el fin de deprimir la pared vesical anterior. Una vez efectuada la inspección completa de la uretra y la vejiga, ésta se vacía y el instrumento se retira con suavidad.

Es importante documentar los hallazgos de forma sistemática a medida que se lleva a cabo el procedimiento. El urólogo debe contar con un método sistemático de uretrocistoscopia que permita una inspección detallada de la totalidad del tracto urinario inferior desde el meato uretral hasta la vejiga y que al mismo tiempo reduzca al mínimo las molestias experimentadas por el paciente.

PIELOGRAFÍA RETRÓGRADA

La pielografía retrógrada es una técnica radiológica destinada a mostrar el uréter y el sistema colector renal (pelvis, infundíbulos y cálices) mediante la inyección de un agente de contraste radioopaco bajo presión en el interior del uréter. Con la aplicación creciente y el perfeccionamiento de otras modalidades diagnósticas, la pielografía retrógrada se utiliza menos que en épocas pasadas. Sin embargo, aún hay indicaciones precisas para el uso de esta técnica en la práctica urológica.

Indicaciones

La indicación principal para llevar a cabo una pielografía retrógrada es visualizar por radiografía el uréter y el sistema colector renal como parte integral de una investigación urológica en la que el urograma intravenoso no permitió una visualización radiográfica adecuada. A veces se necesita una mejor definición de las vías urinarias superiores, lo que se logra mediante pielografía retrógrada, durante la evaluación de una hematuria, defectos de llenado persistentes del uréter o del sistema colector renal, una citología urinaria positiva de las vías superiores de causa desconocida y presencia de fístulas u obstrucciones que afecten el uréter. Con el advenimiento de los agentes de contraste no iónicos la pielografía retrógrada pocas veces está indicada para la visualización del uréter y el sistema colector renal en un paciente alérgico a los agentes de contraste intravenosos.

Debe tenerse presente que la inyección retrógrada de medio de contraste puede producir reacciones alérgicas, dado que la pielografía retrógrada puede acompañarse de absorción sistémica del agente de contraste, aunque esta complicación es rara. Además, la pielografía retrógrada puede provocar sepsis urinaria como consecuencia de un aumento de la presión dentro de la pelvis renal, con extravasación de bacterias en el sistema venoso o el linfático. Esta complicación se produce cuando el examen retrógrado se lleva a cabo en un paciente con una infección urinaria insospechada. La introducción de bacterias durante una inyección retrógrada por arriba de una obstrucción de las vías urinarias superiores puede inducir una infección del tracto urinario menos aguda pero de todos modos significativa. Debe considerarse la posibilidad de descomprimir el tracto urinario mediante la introducción retrógrada de un dilatador ureteral o un tubo de nefrostomía en el paciente con una obstrucción del tracto urinario superior evaluado con una pielografía retrógrada y en quien las radiografías tardías muestran un drenaje deficiente del material de contraste.

Preparación del paciente

La pielografía retrógrada es un procedimiento cistoscópico que puede realizarse con anestesia local intrauretral, como ya se describió. La preparación del paciente es idéntica a la descrita para la cistoscopia. Es importante estar seguro de la esterilidad del tracto urinario antes de la inyección retrógrada del contraste; los pacientes con un drenaje deficiente de las vías urinarias superiores de-

ben recibir un tratamiento profiláctico con antibióticos. En el paciente con una orina estéril y con un tracto urinario superior que drena con normalidad no se necesita la administración sistemática de antibióticos antes del procedimiento.

Técnica

Antes de la pielografía retrógrada siempre es necesario efectuar una uretrocistoscopia. Se dispone de varios tipos de catéteres ureterales (fig. 4-10) para la pielografía retrógrada y la elección depende de la preferencia del urólogo y el objetivo del estudio. Para la inyección retrógrada del medio de contraste pueden utilizarse catéteres en forma de silbato, de oliva, espiralados o con extremo cónico. Con mayor frecuencia se usan los catéteres en silbato, oliva o espiralados N° 4 a 6 Fr y los que presentan extremo cónico N° 8 a 12 Fr. El catéter con extremo cónico tiene por finalidad ocluir el orificio ureteral durante la inyección retrógrada del medio de contraste, lo que permite el llenado simultáneo del uréter y el sistema colector. Los catéteres en silbato, oliva y espiralados se introducen en el tracto superior antes de la inyección del material de contraste, y el sistema colector renal y el uréter se llenan en radiografías separadas.

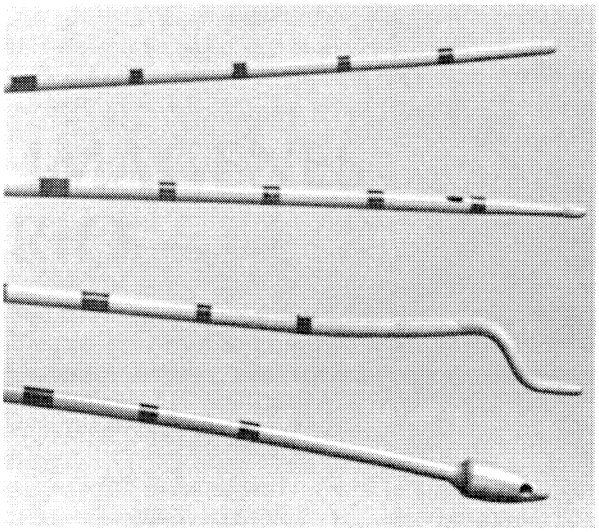


Fig. 4-10. Catéteres uretrales de uso habitual. De arriba hacia abajo, los catéteres presentan extremos redondeado, en forma de oliva, espiralado y cónico o "bulbar". (Tomado de Imray TJ, Lieberman RP. Retrograde pyelography. En Pollack HM [ed.]: Clinical Urography. Philadelphia, WB Saunders, 1990, p. 245.)

Más allá del tipo de catéter seleccionado, es esencial tener en cuenta varios factores de importancia. Deben obtenerse de forma sistemática una placa de control o exploración antes de la inyección del medio de contraste, al igual que en el urograma intravenoso (véase comentario sobre urografía). El catéter ureteral debe introducirse con suavidad sin ejercer presión para evitar lesiones de la submucosa y una posible lesión del uréter. Si el estudio tiene por finalidad evaluar un probable cáncer de células transicionales del tracto superior y la recolección de orina para análisis citológico es importante obtener la muestra citológica antes de la inyección retrógrada del material de contraste. Los medios de contraste hiperosmolares pueden asociarse con muestras citológicas mal preservadas que dificulten la interpretación de los hallazgos.

Con posterioridad al examen cistoscópico el orificio ureteral se cateteriza, después de asegurarse de la eliminación de las burbujas de aire presentes en el interior del catéter. A menudo se obtiene una radiografía en este momento para documentar la localización del catéter ureteral antes de la inyección de material de contraste, sobre todo si el catéter se introdujo en la pelvis renal. Los catéteres ureterales ideados para su introducción en la pelvis renal poseen marcas visibles por cistoscopia que permiten determinar la profundidad de la inserción del catéter. La distancia entre el orificio ureteral y la unión pieloureteral es de 20 a 25 cm. Se conecta una jeringa llena de material de contraste al catéter mediante una aguja o un adaptador. Luego se procede a la inyección lenta y cuidadosa de alrededor de 5 a 10 mL de una solución al 50% de cualquier medio de contraste urográfico convencional en el uréter (extremo cónico) o en la pelvis renal (extremo en forma de silbato, oval o espiralado) –a menos que se sepa que el tracto superior ya se encuentra dilatado, en cuyo caso puede requerirse más material de contraste–. Después de la inyección del contraste se obtienen radiografías anteroposteriores y oblicuas en la medida en que sea necesario para visualizar el uréter y el sistema colector e identificar cualquier anormalidad. Si se dispone de un equipo de fluoroscopia puede monitorearse el estudio y determinar con certeza la necesidad de agregar medio de contraste para llenar por completo el sistema colector durante la inyección.

Si la inyección de medio de contraste se llevó a cabo mediante un catéter en silbato, en oliva o espiralado, una vez identificado el sistema colector renal se obtiene un ureterograma. Para ello se inyectan varios mililitros del agente de contraste en la pelvis renal y se continúa inyectando a medida que el catéter se retira con lentitud (como en el caso de un ureterograma durante la extracción del catéter). Se obtiene una radiografía inmediatamente después de retirar el catéter a través del orificio ureteral. Una opción posible es utilizar un catéter con extremo cónico para obstruir el orificio ureteral y llenar el uréter con medio de contraste. Una vez identificados y visualizados el uréter y el sistema colector renal puede ser útil una radiografía retardada para evaluar el drenaje de las vías urinarias superiores. Se le solicita al paciente que permanezca sentado o parado durante alrededor de 15 minutos y se obtiene otra radiografía. La retención de medio de contraste en el tracto urinario superior en las radiografías retardadas es anormal y sugiere obstrucción.

5
DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES DEL TRACTO URINARIO – PRINCIPIOS BÁSICOS

Peter G. Schulam, Akira Kawashima,
Carl Sandler, Bruce J. Barron,
Lamk M. Lamki y Stanford M. Goldman

Radiografía simple de abdomen
Campo de las imágenes
Indicaciones
Reparos anatómicos

Urograma excretor
Indicaciones
Sustancias de contraste
Preparación del paciente
Secuencia de obtención de las placas
Modificaciones

Pielografía retrógrada
Técnica
Indicaciones
Flujo retrógrado

Uretrocistografía
Técnica
Indicaciones
Complicaciones
Anatomía

Ecografía
Principios
Técnicas
Indicaciones
Anatomía normal

Tomografía computarizada
Principios
Sustancias de contraste
Indicaciones
Unidades Hounsfield
Anatomía normal
TC sin contraste
Urotomografía computarizada
Reconstrucción
Angiotomografía computarizada
TC con generación de volúmenes tridimensionales
Endoscopia virtual

Resonancia magnética
Principios
Contraste: gadolinio
Secuencias de pulsos
Indicaciones
Anatomía normal
Angiorresonancia magnética

Estudios por imágenes con radionúclidos
Elección de la sustancia radiofarmacéutica renal
Agentes para filtración glomerular
Agentes tubulares renales
Agentes para morfología cortical renal
Otros agentes diversos

Angiografía
Técnica
Indicaciones
Anatomía

El diagnóstico por imágenes desempeña un papel integral en el diagnóstico urológico. La evaluación radiológica puede ser tan simple como una radiografía simple de abdomen o tan compleja como un estudio de TC trifásica para la evaluación de una nefrectomía en un donante vivo. Los datos de los estudios por imágenes pueden proporcionar información anatómica estática (p. ej., hidronefrosis demostrada mediante ecografía) o datos funcionales como los obtenidos mediante un urograma excretor que muestra una excreción retardada del material de contraste debido a una obstrucción ureteral. En este capítulo se señalan los principios básicos de las imágenes urológicas, y cada sección proporciona información sobre técnica, indicaciones, complicaciones y hallazgos anatómi-

cos normales. En los capítulos siguientes señalamos los hallazgos radiológicos relevantes de las lesiones patológicas específicas.

RADIOGRAFÍA SIMPLE DE ABDOMEN

La radiografía simple de abdomen se solicita más a menudo como radiografía de árbol urinario. Una placa anteroposterior del abdomen también puede denominarse *radiografía preliminar (de exploración)* antes de la administración del material de contraste IV para un urograma IV.

Campo de las imágenes

Una radiografía simple del abdomen y la pelvis implica el área por encima de ambas glándulas suprarrenales y se extiende hasta 2 cm por debajo de la sínfisis del pubis. En ocasiones, no tiene el tamaño suficiente como para mapear esta área y se necesitan dos placas.

Indicaciones

Hay dos razones para obtener una radiografía simple de abdomen: 1) como estudio primario y 2) como radiografía exploradora antes de la inyección del medio de contraste. Como estudio primario puede utilizarse una radiografía simple para evaluar la presencia de cálculos renales; sin embargo, tiene poco valor en los pacientes que presentan un cólico renal agudo, porque por lo general los cálculos ureterales no pueden diferenciarse de las calcificaciones no urinarias cerca del recorrido del uréter. La radiografía simple antes de la inyección de un medio de contraste ayuda a evaluar la posición del paciente y confirma si la preparación intestinal es adecuada o si se eliminó el material de contraste residual de estudios anteriores. Sin embargo, su función más importante es mostrar las calcificaciones del tracto urinario porque el material de contraste excretado en el tracto urinario a menudo oscurece las calcificaciones en el interior del sistema colector. Además, se pueden detectar anomalías del esqueleto abdominal, del patrón de los gases intestinales y algunas de los tejidos blandos, como se explica más adelante.

Reparos anatómicos

Contornos de los órganos

Se pueden identificar varios órganos abdominales y pelvianos en una radiografía simple. Es factible obtener los contornos de órganos como hígado, bazo, riñones y vejiga en la radiografía en base a las densidades contrastantes de los órganos en sí comparadas con la grasa mesentérica o retroperitoneal circundante. El contorno de los riñones es útil tanto para evaluar el tamaño como para delinear las calcificaciones intrarrenales y, en ocasiones, para identificar masas renales. También se puede reconocer el desplazamiento de las estructuras normales y a veces puede asignársele una causa.

Anomalías de los tejidos blandos

La banda del flanco es una capa delgada de grasa retroperitoneal situada inmediatamente entre la pared abdominal lateral y las vísceras intraperitoneales. Las colecciones de líquido retroperitoneal pueden visualizarse cuando la banda del flanco aparece desplazada o agrandada. También se pueden observar los contornos de los músculos psoas en la radiografía simple. La ausencia del contorno de un músculo psoas puede indicar líquido o una masa en el retroperitoneo. También se pueden detectar masas de tejidos blandos en la pelvis (o sea, fibromas uterinos o una vejiga urinaria distendida).

Gas en el estómago y el intestino

En la radiografía simple el gas puede observarse en el estómago tanto en la posición erecta como en el decúbito dorsal. El gas señala el contorno y define también porciones del intestino grueso entre las que se incluyen el colon transverso y el recto. Los pacientes que experimentan una obstrucción intestinal o íleo pueden presentarse con patrones de gas que pueden identificarse en la radiografía simple. Estos hallazgos implican las asas intestinales distendidas y llenas de gas proximales al área de la obstrucción. Los pacientes con íleo posoperatorio con mayor frecuencia se presentan con un intestino delgado y grueso lleno de gas y distendido. Cuando se sospecha que un paciente tiene una obstrucción intestinal o íleo, se realizan otras evaluaciones radiológicas, como radiografías en posición de pie y en decúbito lateral.

Anomalías espinales y de la pelvis ósea

Las radiografías simples del abdomen y la pelvis pueden proporcionar evidencia de enfermedad neurológica. En la radiografía simple de árbol urinario es posible identificar la fusión incompleta de los arcos neurales posteriores que por lo general afecta las vértebras lumbares inferiores y se denomina *espina bífida*. Estos defectos pueden ser óseos y solo asintomáticos, conocidos como *espina bífida oculta,* o pueden incluir alteraciones tanto en la columna vertebral como en el tubo neural, como mielomeningoceles y médulas fijadas. En la radiografía de árbol urinario es posible evaluar el sacro además de las vértebras lumbares. Se puede identificar la agenesia del sacro como total o parcial, y puede asociarse con una vejiga neurogénica. Además, las anormalidades de la pelvis ósea propiamente dicha pueden dar indicios acerca de anomalías urológicas importantes.

UROGRAMA EXCRETOR

Indicaciones

El urograma excretor permite visualizar la totalidad de las vías urinarias. El estudio muestra los límites del parénquima renal, el sistema pielocalicial, los uréteres y la vejiga, y brinda tanto información anatómica como funcional. El urograma excretor está indi-

cado en la evaluación de los pacientes para hematuria porque proporciona datos sobre la anatomía del tracto urinario superior. En los pacientes con urolitiasis, brinda al cirujano ciertos datos funcionales con respecto al grado de obstrucción y una ruta anatómica mediante la cual se puede planificar el tratamiento. Sin embargo, la TC reemplaza al urograma excretor en el diagnóstico de la enfermedad litiásica aguda. En el caso de un traumatismo, cuando el paciente ya se encuentra en el quirófano, el urograma excretor puede proporcionar información sobre la continuidad del tracto urinario y la función y el número de las unidades renales. A pesar de los adelantos en la TC, la RM y la ecografía, el urograma excretor tiene mucho por contribuir todavía al arsenal radiológico del urólogo.

Sustancias de contraste

Desde su desarrollo en la década de 1950, los derivados triyodados del ácido benzoico se utilizaron para la opacificación del tracto urinario (Hoppe y col., 1956; Wallingford, 1959). La radioopacidad de estos compuestos se produce por el yodo molecular, que está fijado a tres de los átomos de carbono del anillo benceno. Otras cadenas laterales que influyen en la toxicidad y la solubilidad de la molécula están fijadas a los otros tres átomos de carbono. Hay agentes de contraste iónicos y no iónicos. La mayoría de los primeros es hipertónica y posee cationes de sodio o metilglucamina que se disocian. Los agentes iónicos monoméricos a menudo se denominan *medios de contraste de alta osmolaridad.* Renografin®, Hypaque® y Conray® son miembros de esta clase de agentes. Estas sustancias se excretan mediante filtración glomerular, por lo que el grado de opacificación está determinado por la dosis del medio de contraste administrada y el índice de filtración glomerular (IFG) del paciente (Talner, 1972). A medida que la orina se concentra, aumenta la concentración relativa del medio de contraste en 50 a 100 veces comparada con el plasma (Berkseth y Kjellstrand, 1984). **Una desventaja importante de estos agentes es su hipertonicidad, con una carga osmótica media de 1.400 a 2.400 mOsm/kg de H_2O, que excede en 5 a 7 veces la del suero** (Keizur y Das, 1996). **La hipertonicidad de las sustancias de contraste puede tener efectos perjudiciales sobre el sistema cardiovascular, la cascada de la coagulación, la barrera hematoencefálica y los riñones.**

Para reducir la osmolalidad y, por lo tanto, la toxicidad de las sustancias de contraste, se desarrollaron agentes de baja osmolaridad (Almen, 1985). **Esta clase de compuestos proporciona una reducción de alrededor de un 50% en la osmolalidad con una carga equivalente de yodo pero hasta época reciente habían sido 5 a 10 veces más costosas que las viejas sustancias de contraste de alta osmolaridad** (Davies y col., 1985). Se emplearon dos enfoques para reducir la osmolalidad. En el primer caso, los agentes monoméricos no iónicos reducen la osmolalidad al disminuir la cantidad de partículas en las soluciones. Estos agentes son Yohexol (Omnipaque®), Yopamidol (Isovue®) y Yoversol (Optiray®). Un enfoque alternativo es unir entre sí dos anillos benceno, lo que aumenta el tamaño de la molécula. Estos agentes se conocen como *dímeros*. Un dímero iónico, el Yoxaglato (Hexabrix®), tiene una osmolalidad más o menos equivalente a la producida por los agentes no iónicos monoméricos. El dímero no iónico, Yodixanol (Visipaque®) es en esencia isoosmolar con respecto al plasma (Gavant y Siegle, 1992).

Los agentes de contraste yodados tienen varios efectos fisiológicos por su hipertonicidad o su quimiotoxicidad. Muchos de los efectos causados por la hipertonicidad son disminuidos por las sustancias de contraste de baja osmolaridad. Las de alta osmolaridad pueden producir un aumento del volumen minuto cardíaco y una menor resistencia vascular periférica al expandir el espacio intravascular (Morris, 1993). La vasodilatación periférica puede producir taquicardia refleja. También se comunicó bradicardia y se cree que es secundaria a una activación directa vagal o del nódulo sinoauricular (Nissen y col., 1993). Las sustancias de contraste de alta osmolaridad inhiben la cascada de la coagulación, al bloquear la generación de trombina y prolongar así los tiempos de tromboplastina parcial, protrombina y trombina (Stormorken y col., 1986; Mamon y col., 1991).

Los riñones sufren una respuesta fisiológica bifásica a los medios de contraste hipertónicos, con una dilatación vascular renal seguida por una vasoconstricción que conduce a una disminución transitoria en el IFG y la fracción de filtración (Porter, 1993). Se induce una diuresis osmótica que puede conducir a la contracción del volumen sistémico del paciente, pero también a una mejor distensión del sistema colector renal en la urografía. La reducción de la diuresis producida por los agentes no iónicos a menudo obliga a realizar una compresión abdominal para generar una distensión calicinal suficiente.

Efectos adversos de las sustancias de contraste

Los efectos adversos por lo general se clasifican en dos grandes grupos: efectos quimiotóxicos y reacciones idiopáticas o anafilactoides. Se cree que los efectos quimiotóxicos se relacionan con la dosis y son resultado de un efecto tóxico directo de las sustancias de contraste sobre el órgano blanco. El efecto quimiotóxico más importante es la nefrotoxicidad. Las reacciones anafilactoides o idiosincrásicas se denominan así porque simulan una reacción anafiláctica verdadera pero no están mediadas por inmunoglobulinas.

Disfunción renal asociada con la sustancia de contraste

Las sustancias de contraste pueden inducir el deterioro agudo de la función renal, definido como un aumento de la concentración sérica de creatinina de 0,5 a 1 mg/dL, o una disminución del 25 al 50% en el IFG o ambos. En los casos típicos, la disfunción renal aguda asociada con la sustancia de contraste es no oligúrica, y la concentración de creatinina en suero del paciente alcanza un pico en 3 a 5 días antes de retornar al nivel basal (Berns, 1989; Porter, 1993). Cuando la disfunción renal aguda asociada con la sustancia de contraste se acom-

paña de oliguria, el riesgo de daño renal permanente es mayor (Shafi y col., 1978; Mudge, 1980). Se comunicó que la incidencia global de nefrotoxicidad en los pacientes sin factores de riesgo conocidos que reciben **sustancias de contraste de alta osmolaridad es de entre 1 en 1.000 a 1 en 5.000; sin embargo, se sabe que varios factores de riesgo subyacentes aumentan tanto la incidencia como la gravedad del trastorno. Éstos son insuficiencia renal, sobre todo cuando se asocia con enfermedad renal de los pequeños vasos; nefropatía diabética; insuficiencia cardíaca congestiva; hiperuricemia; proteinuria y varias administraciones de sustancias de contraste en un intervalo corto (p. ej., 24 horas).** Sin embargo, el elemento predictivo más importante de la disfunción renal aguda asociada con la sustancia de contraste es la insuficiencia renal subyacente preexistente (Van Zee y col., 1978; Barrett y Carlisle, 1993). Por lo tanto, muchos de los otros factores sospechosos solo son importantes en presencia de insuficiencia renal. La incidencia de insuficiencia renal inducida por el medio de contraste en los pacientes diabéticos con una función renal normal es similar a la comunicada en la población general (Shafi y col., 1978; Van Zee y col., 1978; Parfrey y col., 1989).

Los pacientes que tienen alto riesgo de nefropatía inducida por el medio de contraste pueden ser más susceptibles cuando están deshidratados y expuestos a dosis elevadas de los agentes de contraste. Por lo tanto, en los pacientes de alto riesgo puede ser beneficiosa una hidratación suficiente, evitar los preparados deshidratantes y una reducción de la dosis del agente de contraste. También hay evidencia, basada en datos acumulados en series independientes y analizadas mediante metaanálisis, que indica que solo es posible demostrar una reducción en la incidencia de disfunción renal aguda asociada a la sustancia de contraste si se usan agentes de baja osmolaridad por vía intraarterial (Barrett y col., 1992).

También se comunicó que el mieloma múltiple es un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal. Se cree que el mecanismo en estos casos es la precipitación de las proteínas del mieloma dentro de los túbulos, pero esto puede evitarse mediante una adecuada hidratación (Meyers y Witten, 1971).

Se identificó un nuevo riesgo de las sustancias de contraste para los pacientes cuya diabetes se maneja con metformina (Glucophage), un agente antihiperglucémico oral cuyo mecanismo de acción es disminuir la producción hepática de glucosa y aumentar su utilización periférica. Debido a este mecanismo de acción, no hay riesgo alguno de hipoglucemia (Thompsen y Morcos, 1999). La metformina se excreta sin modificaciones por vía renal. La manifestación principal de la sobredosis es el desarrollo de acidosis láctica. Por lo tanto, los pacientes que reciben metformina y sustancias de contraste corren riesgo de acidosis láctica solo si se presenta insuficiencia renal como resultado de la nefrotoxicidad inducida por contraste. **Para reducir al mínimo este riesgo, la Food and Drug Administration de los Estados Unidos recomendó suspender el fármaco durante 48 horas en los pacientes tratados con metformina después de que recibieron la sustancia de contraste.** Si la función renal y el volumen urinario no se modifican es posible reiniciar sin peligro el tratamiento con metformina.

Reacciones idiosincrásicas a las sustancias de contraste

Las reacciones idiosincrásicas se clasifican en leves, moderadas y graves. Las primeras no requieren tratamiento alguno y son sabor metálico, sensación de calor, estornudos, tos y urticaria limitada. Las reacciones moderadas son transitorias y pueden requerir tratamiento o no. Los ejemplos son vómitos, urticaria más grave, cefalea, edema facial y palpitaciones. Las reacciones graves ponen en peligro la vida y requieren intervención inmediata. Entre éstas se incluyen hipotensión, broncoespasmo, edema laríngeo, edema pulmonar y pérdida de conciencia.

Aunque los síntomas idiosincrásicos imitan la anafilaxia mediada por la inmunoglobulina G, no se demostraron anticuerpos contra la sustancia de contraste. **Es muy probable que el mecanismo difiera de las reacciones alérgicas de tipo 1 y por lo tanto se denomina *anafilactoide*** (Gillenwater, 1971; Lasser y col., 1974). Las reacciones menores son las más frecuentes y se producen en un 3,5% de los pacientes que reciben sustancias de contraste de alta osmolaridad y en un 1% de los que reciben las de baja osmolaridad (Palmer, 1988). Se presentan reacciones intermedias en el 1 y el 0,1% de los que reciben sustancias de contraste de baja osmolaridad y de alta osmolaridad, respectivamente (Wolf y col., 1989). Las reacciones graves se presentan en un 0,09 y un 0,02%, respectivamente (Palmer, 1988; Katayama y col., 1990). Caro y col. (1991) estimaron que el 80% de las reacciones graves asociadas con sustancias de contraste de alta osmolaridad podrían prevenirse con las de baja osmolaridad. Puede producirse muerte por inyección de la sustancia de contraste, pero la incidencia es muy baja, tal vez del orden de 1 en 1 millón de pacientes, y es similar con ambos tipos de materiales (Caro y col., 1991).

Aunque la mayoría de las reacciones idiosincrásicas se presenta de forma imprevista, se documentaron bien ciertos factores de riesgo. Aun cuando estas reacciones no son en verdad alérgicas, los pacientes con antecedentes de una reacción previa al material de contraste tienen un riesgo tres a cuatro veces mayor de una reacción ulterior que la población general (Shehadi, 1975; Greenberger y col., 1984; Katayama y col., 1990). Otros factores de riesgo importantes son asma y antecedentes de atopia, como fiebre del heno y alergias alimentarias (Shehadi, 1975). Aunque la atención popular se dirigió a la alergia a los mariscos, en la actualidad se sabe que si bien estos pacientes corren mayor riesgo, la magnitud del riesgo no es mayor que con otras diátesis alérgicas (Shehadi, 1982).

Se demostró que la administración profiláctica de otros corticosteroides disminuye el riesgo de repetir una reacción al medio de contraste en los pacientes con antecedentes de reacción en quienes no es posible evitar el empleo de agentes yodados, pero no lo elimina por completo (Greenberger, 1984; Lasser y col.,

1987). Se puede proporcionar profilaxis mediante el tratamiento previo con corticosteroides, con el uso de medios de contraste de baja osmolaridad (Greenberger y Patterson, 1991) o con ambos. La mayoría de los protocolos recomienda iniciar el tratamiento con corticosteroides 12 a 24 horas antes de la prueba y administrarlos como metilprednisolona 32 mg por boca divididos en dosis de 12 horas (Lasser y col., 1987). Algunos autores continúan el fármaco durante 12 a 24 horas después del procedimiento, hasta que se haya excretado todo el agente administrado (Zweiman y col., 1975). Además, a menudo se suministra una dosis única de difenhidramina (50 mg por boca) antes del procedimiento (Greenberger y col., 1984).

Las sustancias de contraste de baja osmolaridad se asocian con una menor incidencia de reacciones anafilactoides (Palmer, 1988; Caro y col., 1991). Los datos disponibles sugieren que la incidencia de una nueva reacción al material de contraste en pacientes que recibieron agentes no iónicos sin ninguna preparación es similar a la lograda mediante una preparación de esteroides con un agente de contraste iónico (Lasser y col., 1987; Wolf y col., 1991). Por lo tanto, se obtiene poco beneficio en utilizar una preparación de esteroides y un medio de contraste no iónico, pero muchos autores lo recomiendan, dado que el riesgo adicional de una serie corta de corticosteroides es muy bajo (Greenberger y Patterson, 1991; Lasser y col., 1994).

Tratamiento de las reacciones adversas al material de contraste

Un análisis completo del tratamiento de las reacciones agudas a los medios de contraste se encuentra más allá del alcance de este capítulo; sin embargo, los médicos que solicitan el estudio y los radiólogos deben familiarizarse con los principios básicos del tratamiento. Por lo general, las reacciones menores no se tratan. Se utiliza difenhidramina (ya sea por vía oral o parenteral) para el tratamiento de las reacciones en mayor medida cutáneas; si son graves, puede complementarse con pequeñas dosis subcutáneas de adrenalina. Las reacciones con predominio broncoespástico se tratan al inicio con un inhalador betaagonista o pequeñas dosis subcutáneas de adrenalina; las más graves pueden requerir el uso de aminofilina IV. Es fundamental distinguir la bradicardia hipotensiva de la taquicardia hipotensiva. La primera es una manifestación de una reacción vasovagal y se trata con atropina; la segunda es una manifestación de una hipovolemia circulatoria reactiva que se trata con una combinación de un gran volumen de líquidos intravenosos y agentes vasopresores.

Preparación del paciente

La preparación del paciente comienza con la historia clínica que identifica los factores de riesgo para reacciones inducidas por sustancias de contraste, como se describió antes. Se debe evaluar la posibilidad de embarazo, lo que puede requerir una prueba de embarazo si el interrogante no puede responderse de manera satisfactoria sin ella. Deben considerarse los riesgos de teratogenicidad. Sin embargo, nunca se debe suspender un estudio radiológico necesario a menos que los riesgos superen los beneficios. En los pacientes ambulatorios y por otra parte sanos no es necesario hacer un screening de creatinina en suero de rutina antes de administrar el material de contraste. En los que presentan diabetes, hipertensión diastólica o antecedentes personales o familiares de enfermedad renal debe obtenerse una concentración sérica de creatinina de rutina. Los radiólogos utilizan algún tipo de preparación intestinal (p. ej., citrato de magnesio, GoLYTELY®) la noche antes del procedimiento para limpiar el colon y mejorar la calidad de las imágenes del urograma. Se sugiere analizar las preparaciones intestinales apropiadas con los radiólogos de su institución. Los pacientes no deben recibir alimentos sólidos 3 horas antes del procedimiento para minimizar el riesgo de vómitos inducidos por el agente de contraste, pero se debe evitar la deshidratación.

Secuencia en la obtención de las placas

Generales

El estudio comienza con la obtención de una radiografía de reconocimiento o exploración antes de administrar el material de contraste. Esta radiografía única debe incluir ambos riñones y la sínfisis del pubis. Cuando el paciente es demasiado grande como para obtener las imágenes en una sola placa, debe obtenerse una radiografía adicional de la pelvis, de modo de no excluir esta área de la radiografía de reconocimiento. Como se analizó antes en detalle en este capítulo, la radiografía permite evaluar los contornos renales, identificar calcificaciones anormales y evaluar los patrones de gas intestinal, así como las estructuras abdominales óseas.

Una vez obtenida una RUV adecuada, se inyecta al paciente la sustancia de contraste IV, que por lo general se administra como un bolo rápido a través de un catéter calibre 18 en la vena antecubital o el equivalente. En los adultos con una función renal normal por lo general se utiliza una dosis entre 0,66 a 1 mL/kg de material de contraste que contiene 300 mg de I_2/mL. Esto resulta en una dosis total de entre 50 y 100 mL de material de contraste para un paciente promedio.

Nefrotomografías

Inmediatamente después de la inyección del medio de contraste se obtiene una serie de tres nefrotomografías que son esenciales para un estudio adecuado, sobre todo cuando el paciente tiene antecedentes de hematuria o para descartar una masa inesperada. Esta secuencia de nefrotomografías obtenida a intervalos de 1 cm con el paciente en posición de decúbito dorsal permite una visualización excelente del contorno renal porque se borran las sombras que pueden oscurecer los riñones con la técnica tomográfica. Las nefrotomografías también permiten identificar calcificaciones intrarrenales y masas renales (Greene y col., 1973; Older y col., 1980). Con mucha frecuencia durante la obtención de las placas de las

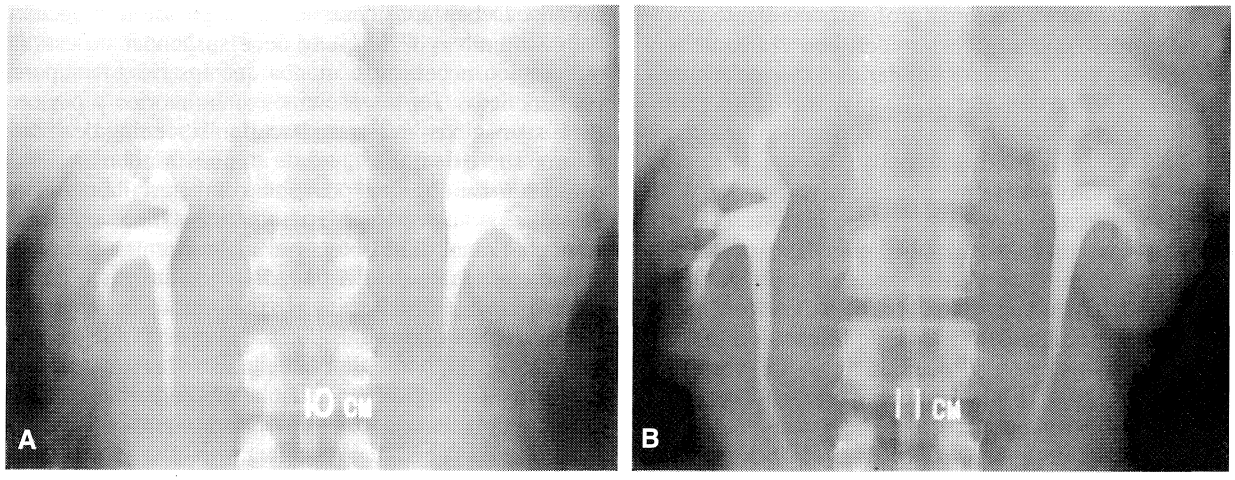


Fig. 5-1. Urogramas excretor-tomogramas. Tomogramas normales obtenidos a los 10 cm (**A**) y 11 cm (**B**) durante un urograma excretor, que demuestran una buena visualización del parénquima renal y sus bordes.

nefrotomografías, también se opacifica el sistema pielocalicial, sobre todo si la rutina de placas está algo retardada (fig. 5-1). Cuando se obtienen tomografías durante la primera fase de excreción, todo el material de contraste excretado se encuentra en los túbulos renales, lo que produce una opacificación homogénea del parénquima renal; en este estadio la tomografía se conoce como ***nefrograma***. En 2 a 3 minutos el material de contraste comienza a llenar los cálices y la pelvis renal; la tomografía durante esta fase de la urografía se denomina ***pielograma***.

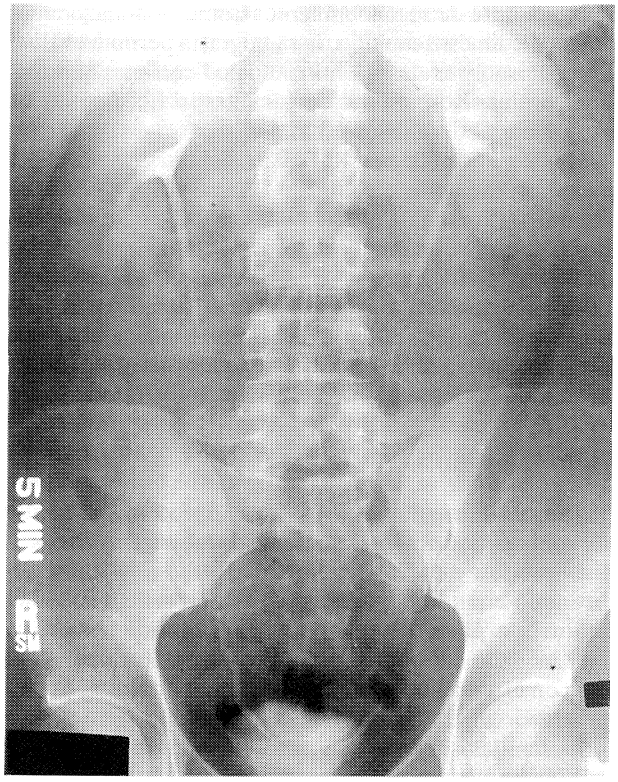


Fig. 5-2. Urograma excretor normal. La radiografía se obtuvo 5 minutos después de la inyección del medio de contraste; muestra una excreción rápida y una buena visualización de los uréteres proximales.

Después de las nefrotomografías, se obtiene una radiografía de abdomen completo a los 5 minutos para observar la **fase pielográfica** completa con la opacificación de ambos sistemas colectores y de los uréteres proximales (fig. 5-2). Esta radiografía permite evaluar la distorsión, la irregularidad o los defectos de llenado de los cálices. La serie restante está indicada por la secuencia de placas tomadas hasta este momento y por el estudio estándar utilizado en la práctica individual. A menudo se obtiene una radiografía 10 minutos después de la inyección con compresión abdominal, que produce una mejor distensión de los cálices y los uréteres, y es en particular importante cuando se utiliza material de contraste no iónico. A menudo se obtienen otras vistas, como **radiografías tardías** en presencia de una obstrucción urinaria o de una inesperada falta de visualización de porciones del tracto urinario. Las **radiografías oblicuas** pueden ser útiles para evaluar los defectos de llenado o las calcificaciones dentro del tracto urinario. Las **radiografías en decúbito ventral** pueden ayudar a distender el uréter distal cuando se vuelve dependiente, lo que permite una mejor visualización. Las **radiografías en posición erecta** son mejores para observar la ptosis renal y los cistoceles, así como para el drenaje del material de contraste de las vías urinarias superiores. Además, permiten la formación de niveles por los cálculos dentro de los divertículos y quistes (leche de cálculos de calcio). Las **radiografías posmiccionales** permiten evaluar la obstrucción del tracto de salida vesical (fig. 5-3). Además, se pueden evaluar mejor una obstrucción de las vías urinarias superiores después de evacuar la vejiga, lo que permite el drenaje del sistema colector. Las radiografías posmiccionales también pueden mostrar lesiones de la mucosa, divertículos y reflujo vesicoureteral.

Modificaciones

Mujeres embarazadas

En las pacientes embarazadas, el método preferido para la evaluación del tracto urinario es la ecografía, porque no acarrea riesgo alguno de radiación ionizante. Sin em-

bargo, a menudo es difícil separar los efectos del embarazo sobre las vías urinarias de una causa patológica superpuesta de obstrucción ureteral, sobre todo cuando se sospecha cálculo ureteral. En estos pacientes se debe realizar una rutina modificada de urograma excretor que implica solo una radiografía exploradora, una radiografía 30 minutos después de la inyección y las radiografías tardías que se consideren necesarias.

Traumatismo

En muchos centros, la TC reemplazó a la pielografía IV como estudios por imágenes inicial en el traumatismo. Sin embargo, hay casos en que no se realizó una TC y el paciente está en el quirófano, en donde un urograma excretor puede proporcionar información invalorable con respecto al sistema genitourinario. El urograma excretor puede proporcionar información en relación tanto con la lesión renal como con la ureteral.

Se puede obtener un urograma excretor intraoperatorio de alta dosis si se administran como mínimo 2 mL/kg de peso de sustancia de contraste (véase antes) **y se obtiene una serie de radiografías al minuto, 5, 15 y 30 minutos o una sola a los 10 minutos.** El objetivo del urograma excretor intraoperatorio es determinar la presencia, la función y la integridad de los riñones y los uréteres. Las lesiones ureterales se manifiestan por una extravasación urinaria o un alto grado de obstrucción.

Niños

Las indicaciones para el urograma excretor en los niños disminuyeron mucho con los años, y la ecografía, la medicina nuclear y la TC lo reemplazaron. Sin embargo, hay ciertos casos en los que el urograma excretor todavía desempeña un papel; por ejemplo, en casos raros de enfermedad litiásica, hematuria no médica y evaluación del estado de mal epiléptico de un paciente después de una enfermedad urológica. En general, los sujetos en los que se sospecha un cálculo renal se evalúan mediante un estudio ecográfico inicial seguido por una RUV y un estudio funcional de medicina nuclear. Para los cálculos ureterales, cuando el estudio ecográfico no es diagnóstico, la TC helicoidal puede ser una alternativa mejor, en función de las dosis de radiación comparativas de una radiografía simple versus una TC helicoidal.

Al contrario de lo que sucede en el adulto, la preparación intestinal no suele estar indicada, y es imperativo que el niño se encuentre bien hidratado para evitar la deshidratación por la diuresis debida al exceso en la carga de solutos de la sustancia de contraste. Con mayor frecuencia están indicadas sustancias de contraste no iónicas tanto en lactantes como en niños pequeños. Se recomienda una técnica de inyección en bolo.

La secuencia de las radiografías difiere en que el objetivo es obtener tanta información como sea posible con la menor cantidad de exposición radiográfica. Como en el adulto, la radiografía inicial es una RUV preliminar. Ésta permite evaluar las anomalías esqueléticas, como agenesia del sacro y disrafia espinal, y las calcificaciones.



Fig. 5-3. Urograma excretor. Esta radiografía posmiccional muestra una cantidad normal de orina residual.

Generalmente solo se obtienen dos radiografías después del contraste, una al minuto y la otra a los 10 minutos. Por lo general no se obtiene una radiografía de la vejiga posmiccional en los niños, salvo cuando se sospecha disfunción vesical.

PIELOGRAFÍA RETRÓGRADA

Técnica

La pielografía retrógrada es la opacificación del uréter y el sistema pielocalicinal mediante la inyección retrógrada de medios de contraste. El procedimiento requiere cistoscopia y visualización del orificio ureteral. **El procedimiento debe realizarse bajo condiciones estériles y está contraindicado en un paciente con orina infectada por el riesgo de introducir bacterias en el sistema colector superior o el torrente circulatorio.**

Hay muchos tipos de catéteres a través de los cuales pueden inyectarse los medios de contraste. Las dos categorías principales de catéteres son los obstructivos y los no obstructivos. La mayoría se encuentra entre el N° 4 Fr y el N° 7 Fr. Los catéteres no obstructivos implican los que tienen forma de silbato, de extremo abierto, redondeado y con extremo en oliva. Éstos pueden introducirse en la pelvis renal para realizar una pielografía, recolectar orina y efectuar un drenaje. El catéter de extremo abierto es el más versátil porque permite el pasaje de un alambre guía para canular uréteres tortuosos u obstruidos y para la colocación de tutores (o stents). Los catéteres obstructivos son los que presentan extremo en bellota, bulbo, cono y cuña. Requieren una visualización cistoscópica continua mientras se obstruye el orificio ureteral durante la inyección de la sustancia de contraste.

Cualquiera de los agentes utilizados para el urograma excretor es adecuado para la pielografía retrógrada. **Se**

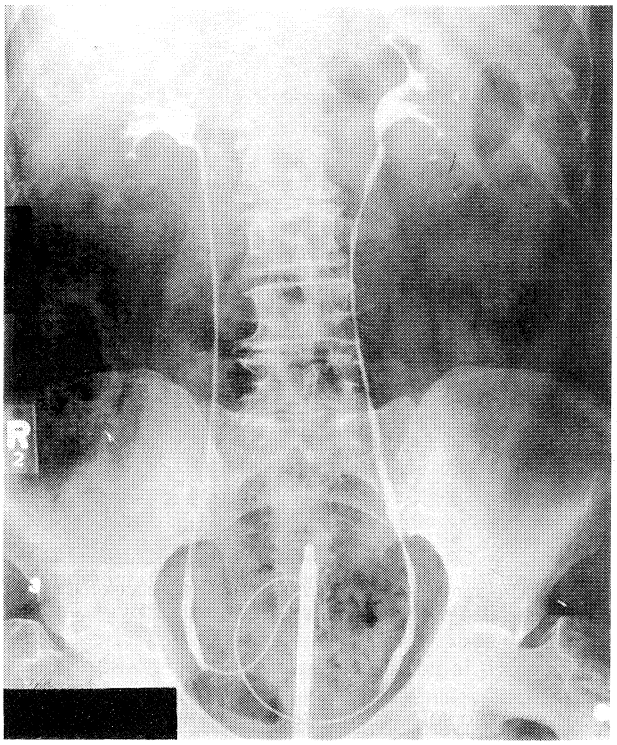


Fig. 5-4. Pielografía retrógrada normal. La radiografía muestra la visualización del sistema pielocalicilial y los uréteres.

recomienda una solución diluida que varíe entre el 15 y el 45%, de modo de no oscurecer sutiles defectos de relleno. Antes de inyectar el material de contraste se obtiene una radiografía de exploración. A continuación se inyectan con lentitud 3 a 5 mL de sustancia de contraste. Esto se puede realizar bajo visualización radioscópica y se obtiene una radiografía una vez que se opacifica el sistema colector (fig. 5-4). Según la capacidad del sistema colector, pueden requerirse volúmenes mayores de sustancia de contraste para visualizarlo en su totalidad.

Se pueden obtener radiografías tardías después de la pielografía retrógrada para evaluar el drenaje del sistema colector. Éstas se obtienen mejor una vez que el paciente estuvo en posición erecta durante un período breve. **La pielografía retrógrada en presencia de obstrucción importante puede ser peligrosa debido al riesgo de la siembra bacteriana en el tracto superior más allá de la obstrucción. Si se identifica una obstrucción importante, debe considerarse la colocación de un stent ureteral.**

Indicaciones

La pielografía retrógrada se emplea más a menudo después de un urograma excretor que no mostró en forma adecuada la anatomía del tracto superior. Además, se utiliza para demarcar mejor un defecto de relleno hallado durante un urograma excretor y delinear una anomalía de la pelvis renal o el uréter sospechosa. La pielografía retrógrada también se realiza de rutina durante distintas maniobras ureterales, como colocación de tutor, litotricia con láser y biopsia. En ocasiones se realiza una pielografía retrógrada en pacientes en los que está contraindicado el material de contraste IV. Aunque se describieron reacciones anafilactoides a la sustancia de contraste en la pielografía retrógrada, la incidencia es muy baja (Johenning, 1980). No hay datos que indiquen si la profilaxis con corticosteroides es beneficiosa, pero muchos médicos la recomiendan de forma empírica. Se cree que estas reacciones se producen cuando se absorben pequeñas cantidades de sustancia de contraste.

Las complicaciones de la pielografía retrógrada son perforaciones ureterales, infecciones y reacciones a los agentes de contraste. La mayoría de las lesiones ureterales son perforaciones que se producen al hacer avanzar el catéter. Estas lesiones por lo general se manejan con observación o colocación de un tutor, según la extensión de la lesión. La introducción de la infección es un riesgo, y debe evitarse la pielografía retrógrada en los pacientes con infección urinaria. Si el procedimiento debe realizarse, se requiere una cobertura antibiótica suficiente y si se presenta una infección, debe considerarse la colocación de un stent.

Flujo retrógrado

Durante la pielografía retrógrada la sustancia de contraste puede extravasarse del sistema colector a los tejidos circundantes. Más a menudo esto se debe a las presiones excesivas de llenado, limita la calidad del estudio y aumenta el riesgo de infección (Green y col., 1969). Se describieron cuatro patrones de flujo retrógrado renal que se detallan en las secciones siguientes.

Pielotubular

En el flujo retrógrado pielotubular la sustancia de contraste fluye de forma retrógrada en los conductos colectores distales, y produce un área de opacificación en cuña o en abanico que se origina en los cálices (Thomsen y Dorph, 1981). El flujo retrógrado pielotubular se conoce a veces como *flujo retrógrado intrarrenal*. Generalmente se observa después de una pielografía retrógrada (fig. 5-5).

Pielosinusal

El flujo retrógrado pielosinusal es la extravasación de material de contraste en el seno renal. La sobredistensión del sistema colector produce desgarros en la mucosa de los cálices en los fórnices, lo que conduce a la pérdida de sustancia de contraste en el seno (fig. 5-6).

Pielolinfático

El flujo retrógrado pielolinfático se caracteriza por la opacificación de los finos canales linfáticos en el hilio renal que llevan a los ganglios linfáticos paraaórticos. Esto puede acompañar tanto al flujo retrógrado pielosinusal como al pielotubular (fig. 5-7).

Pielovenoso

Se demuestra flujo retrógrado pielovenoso cuando la sustancia de contraste entra en los canales venosos.

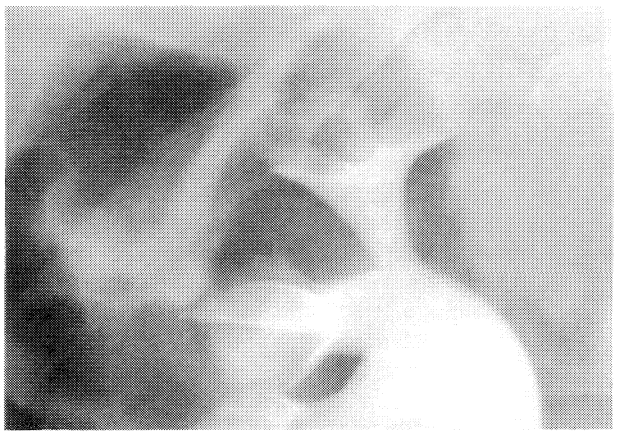


Fig. 5-5. Flujo retrógrado pielotubular.

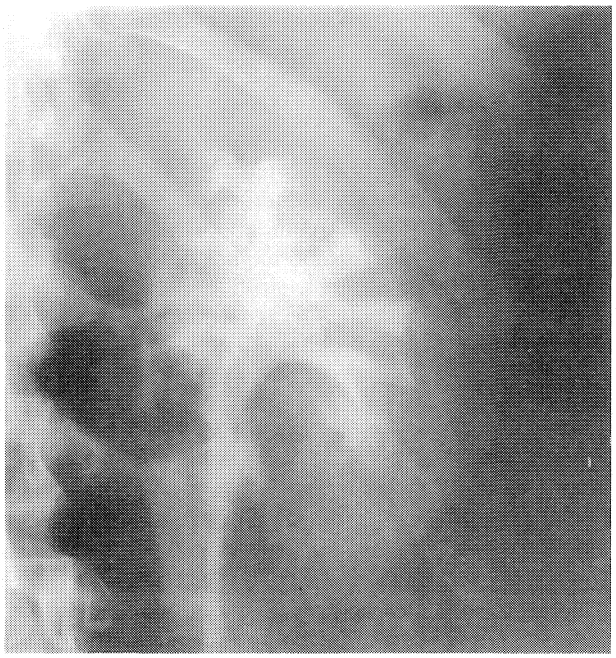


Fig. 5-6. Flujo retrógrado pielosinusal.

URETROCISTOGRAFÍA

Técnica

Las imágenes con contraste de las vías urinarias inferiores proporcionan información invalorable sobre la función y la anatomía de la vejiga y la uretra. Los agentes de contraste pueden inyectarse de forma retrógrada a través de un catéter de Foley o de manera anterógrada por un tubo suprapúbico. Las imágenes pueden obtenerse con radiografía simple, radioscopia o videorradioscopia.

Cistograma estático

Se obtiene un cistograma estático de la vejiga mediante el llenado retrógrado de la vejiga a través de un catéter de Foley. Se obtiene una radiografía de exploración inicial antes de inyectar la sustancia de contraste. La radiografía de exploración proporciona información sobre calcificaciones anormales de la pelvis que pueden interferir con la interpretación de la radiografía posterior al drenaje. La vejiga se llena bajo gravedad con una solución al 30 a 60% de un agente de contraste hidrosoluble (fig. 5-8). En el adulto con una capacidad vesical normal, se necesitan como mínimo de 350 mL de material de contraste para una evaluación suficiente de la continuidad vesical. Después de obtener una radiografía de la vejiga llena, ésta se drena a través de un catéter de Foley y se toma una radiografía luego del drenaje. Un cistograma estático proporciona información sobre volumen, contorno y continuidad de la vejiga.

Uretrocistografía miccional

La uretrocistografía miccional es una técnica radiográfica aplicada con amplitud para la evaluación de la vejiga y la uretra en niños y adultos. **Permite evaluar la vejiga y la uretra durante el acto fisiológico de la micción y visualizar la uretra posterior.** La vejiga se llena de forma retrógrada con un material de contraste hidrosoluble. Se extrae el catéter y el paciente orina mientras se realiza la visualización radiográfica y se seleccionan las radiografías inmediatas, se registra en video el procedimiento o ambos (fig. 5-9).

En los lactantes la uretra se canaliza con un tubo de alimentación N° 5 Fr y en los niños mayores con un catéter N° 8 Fr o N° 10 Fr. La vejiga se llena por gravedad. Se puede calcular la capacidad vesical aproximada en mililitros con la fórmula siguiente: (edad [años] + 2) × 30 (Berger y col., 1983; Koff, 1983). Una vez que la vejiga está llena y se extrajo el catéter, suele comenzar la mic-



Fig. 5-7. Flujo retrógrado pielolinfático.

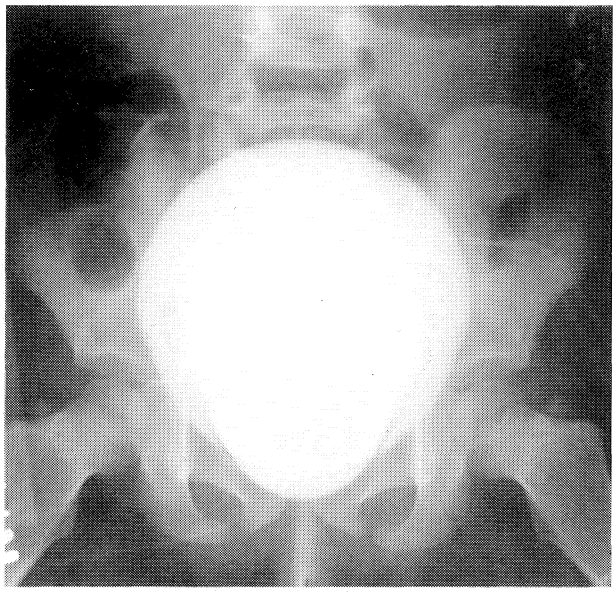


Fig. 5-8. Cistografía estática. Estudio normal.

ción. Algunos deciden no traccionar del catéter hasta que se produce la micción voluntaria.

En los adultos, la vejiga se llena como en los niños pero con un catéter de Foley más grande. Una vez que la vejiga está llena, se solicita al paciente que orine en la posición erecta mientras se obtienen imágenes con videorradioscopia. Cuando un hombre orina en un receptáculo, deben tomarse precauciones en no aplicar una presión excesiva en la uretra con el borde del receptáculo, lo que conduciría a una obstrucción artificial con estrechamiento de la uretra en la unión penoscrotal. Se recomienda que las mujeres orinen en una tela absorbente.

Uretrografía retrógrada

La uretrografía retrógrada proporciona una visualización excelente de la uretra anterior en el hombre y pocas veces se realiza en la mujer (fig. 5-10). El estudio comprende el llenado retrógrado de la uretra anterior con una solución al 30 a 60% de material de contraste hidrosoluble. Históricamente el procedimiento se realizaba de una forma estática en la que se llenaba la uretra, se pinzaba y luego se obtenían radiografías (Knutsson, 1929; Henriet, 1969). Esta técnica se facilitó por el uso de dispositivos como la pinza de Brodney, que tapaba el meato y comprimía el glande por detrás de la corona (Brodney, 1941). En la actualidad la forma más frecuente de realizar una uretrografía retrógrada es con el uso de un catéter de Foley y exponiendo la película durante la inyección (McCallum y Colapinto, 1976). El paciente de sexo masculino se coloca en posición oblicua a 45° con la cadera subordinada en flexión aguda y el pene envuelto sobre el muslo. Se coloca un catéter de Foley N° 14 a 16 Fr, 1 a 2 cm en el interior de la uretra. Se utiliza poco o ningún lubricante para que el catéter no se expulse durante la inyección. Se llena el balón con 1 a 2 cm de agua para alojarlo en la fosa navicular. Se inyecta con lentitud una solución al 30 a 60% de agente de contraste hidrosoluble. Se

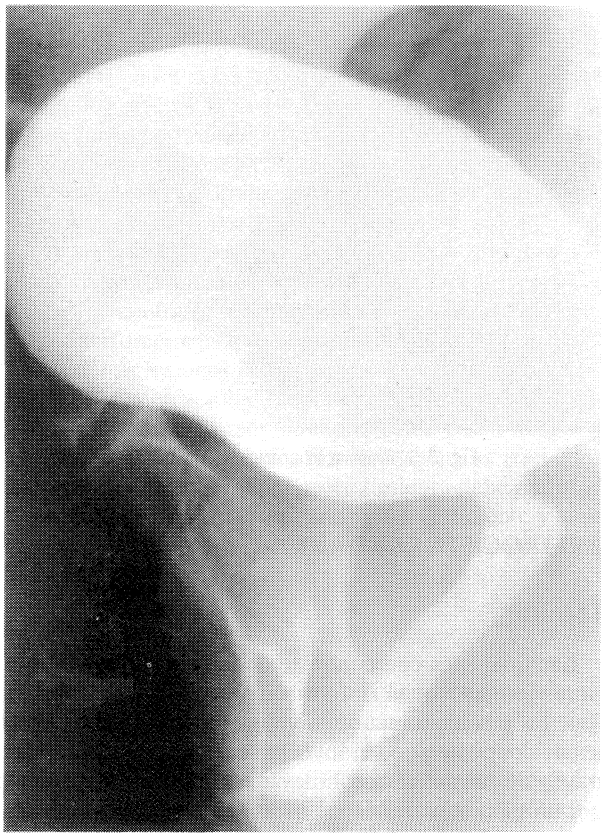


Fig. 5-9. Cistouretrografía miccional femenina normal.

expone la película mientras se inyectan los últimos 10 mL de sustancia de contraste. La técnica del catéter Foley permite realizar una uretrografía retrógrada bajo radioscopia.

En los pacientes de sexo masculino en los que se inyecta bajo altas presiones por razones técnicas o debido a estenosis, la sustancia de contraste puede extravasarse en otras áreas del pene. El agente puede llenar el cuerpo cavernoso y el esponjoso. Además, puede producirse una extravasación venosa y linfática (Mukerjee y col., 1974).

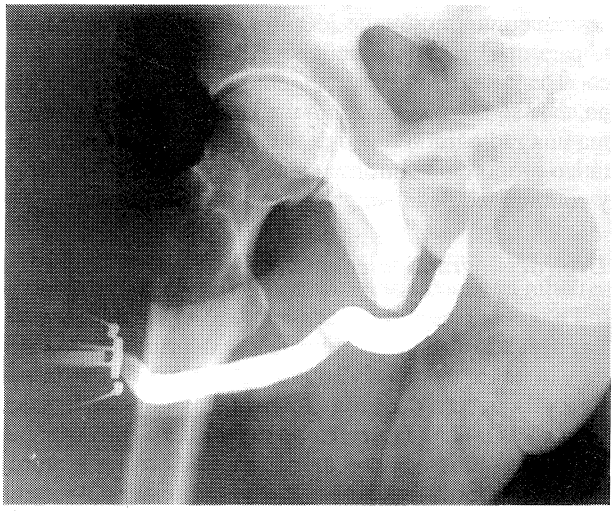


Fig. 5-10. Uretrograma retrógrado masculino normal.

Indicaciones

La cistografía estática suele utilizarse para evaluar la continuidad de la vejiga. Es útil en el paciente posoperatorio para descartar extravasación. En el traumatismo, la cistografía es útil para definir la presencia y el grado de lesión vesical. Sin embargo, es prudente realizar una uretrografía retrógrada antes de insertar el catéter de Foley en los pacientes que tienen un traumatismo pelviano importante. Esta maniobra descarta la lesión uretral simultánea e impide una lesión uretral mayor durante la colocación del catéter. La cistografía estática también se emplea para evaluar los divertículos y las fístulas vesicales.

La uretrografía retrógrada es un estudio excelente para evaluar la uretra anterior masculina. Las indicaciones primarias son traumatismo uretral o pelviano, estreches, divertículos y fístulas uretrales.

La uretra posterior no se visualiza bien durante la uretrografía retrógrada. Se evalúa mejor con una uretrocistografía miccional. Por ejemplo, la uretrocistografía miccional es el estudio de elección en la evaluación de los lactantes de sexo masculino con presuntas válvulas uretrales posteriores. Es el medio principal para evaluar la uretra femenina. Este estudio se utiliza de rutina para analizar el reflujo vesicoureteral tanto en niños como en adultos. También se emplea durante la evaluación del paciente con disfunción miccional.

Complicaciones

Las complicaciones de la uretrocistografía son raras. Sin embargo, la manipulación de las vías urinarias, que implica la inyección de material de contraste bajo presión, como sucede durante la uretrografía retrógrada, debe realizarse en ausencia de infección urinaria. Esta precaución reduce al mínimo el riesgo de bacteriemia. Como se mencionó, las uretrografías retrógradas deben obtenerse en todos los pacientes con traumatismo pelviano antes de la cistografía para reducir al mínimo la lesión uretral.

Los pacientes que se someten a uretrocistografía y tienen lesiones neurológicas altas (por encima de T6) deben ser controlados para evitar la disreflexia autonómica (Trop y Bennett, 1991). La disreflexia autonómica es una descarga simpática no contrarrestada iniciada por la distensión de la vejiga o el intestino o por la estimulación de las extremidades inferiores. Las manifestaciones clínicas son cefalea, sudación, hipertensión y bradicardia. El tratamiento implica el alivio inmediato de los estímulos, o sea drenaje vesical, y antihipertensivos (nifedipina sublingual o hidralazina IV). Si el paciente ya experimentó disreflexia autonómica, puede pretratarse con nifedipina sublingual (Thyberg y col., 1994) o un agente α-bloqueante (Chancellor y col., 1994).

Anatomía

La vejiga distendida es un órgano de paredes lisas con una forma redondeada u ovalada (véase fig. 5-8). La vejiga de forma ovalada a menudo está alineada en sentido vertical en la mujer y horizontal en el hombre. En el recién nacido la vejiga se ubica por encima de la sínfisis del pubis y desciende a medida que el niño crece. En el niño mayor y el adulto la vejiga se ubica en el nivel de la sínfisis del pubis o por debajo de ella.

La uretra masculina presenta los segmentos anterior y posterior. El segundo implica las porciones prostática y membranosa. La uretra anterior se divide en las porciones bulbar (la sección por debajo de la sínfisis del pubis) y péndula. La uretra posterior comienza en la base de la vejiga y termina distal al colículo seminal. En la uretrografía lateral, el colículo seminal se ve como un defecto de relleno ovalado en la uretra posterior (véase fig. 5-10). Por debajo de él se ubica el esfínter externo. La uretra membranosa está limitada a esta región. En la uretrografía retrógrada es posible que esta porción de la uretra no se dilate y la porción proximal de la uretra bulbar parezca estar aguzada en este punto. Este hallazgo no debe malinterpretarse como un estrechamiento uretral. Otra zona de estrechamiento en la uretra masculina que puede confundirse con una estrechez patológica aparece en la uretra proximal de los niños. En la uretrografía lateral, la unión del músculo liso de la uretra proximal con el músculo estriado de la distal puede estar representada por una indentación anterior poco profunda. Esta zona es la incisura intermuscular, no es circunferencial y no interfiere con el flujo urinario.

ECOGRAFÍA

Principios

La ecografía es un método indoloro y no invasivo que utiliza ondas sonoras de alta frecuencia para obtener imágenes de las estructuras anatómicas y proporciona información útil con respecto a la morfología y la perfusión renal. **Un pulso breve de energía sonora de alta frecuencia producido por un transductor se transmite al paciente. Las ondas sonoras interactúan con el tejido y sufren reflexión, refracción o absorción, en función del tipo de tejido involucrado. Por ejemplo, el aire refleja el 100% y el hueso absorbe el 100%.** Luego el transductor se convierte en un receptor que detecta los ecos de energía sonora que retorna del tejido. La profundidad de cualquier eco particular se determina a partir de la medición del tiempo de vuelo de viaje de ida y vuelta para el pulso transmitido y el eco que retorna, y calculando la profundidad de la interfase tisular que refleja aceptando una velocidad promedio de transmisión del sonido en el tejido corporal de 1.540 m/s. La imagen compuesta se genera en la computadora al correlacionar el tejido en el campo de visión con numerosos pulsos de ultrasonido poco espaciados. Las imágenes ecográficas pueden producirse en cualquier plano anatómico si se ajusta la orientación y la angulación del transductor, y la posición del paciente. Las señales ecográficas pueden exhibirse de varias formas, entre las que se incluyen escala de grises, Doppler doble y Doppler color de potencia para proporcionar información diagnóstica. En general en los adultos se utiliza un transductor de sector o convexo de ran-

go medio (3,5 a 5 MHz). **Los transductores de alta frecuencia (≥ 5 MHz) arrojan la máxima resolución espacial, aunque restringida por una penetración limitada, y son eficaces en la mayoría de los niños y para la evaluación de las estructuras superficiales como el escroto.**

La ecografía tiene muchas ventajas, como disponibilidad, flexiblidad, ausencia de radiación ionizante e información anatómica y a veces fisiológica precisa obtenida sin necesidad de agentes de contraste intravasculares. La ecografía no depende de la función. Es posible determinar las características del flujo sanguíneo. La ecografía también tiene limitaciones; con respecto al riñón, su resolución es inferior comparada con la del urograma excretor. Tampoco proporciona información funcional. No es posible visualizar ciertas estructuras, por ejemplo, el uréter abdominal no dilatado y la mayor parte del retroperitoneo no se observan con facilidad. La ecografía depende tanto de la experiencia del operador como de la calidad del equipo para producir estudios consistentes de alta calidad. El examen puede estar limitado por el hábito corporal del paciente y la presencia de las sombras interpuestas del gas intestinal y las costillas, sobre todo en las imágenes de la región del polo renal inferior izquierdo. El examen también puede restringirse por heridas quirúrgicas, vendajes y lesiones cutáneas, que impiden el contacto firme del transductor con la piel.

Técnicas

Escala de grises

El fundamento de las imágenes ecográficas es una exhibición en escala de grises, bidimensional y en tiempo real. Con esta técnica se muestran las variaciones en las amplitudes de los ecos que se originan en los tejidos como sombras variadas de gris en un monitor. Las estructuras que contienen líquido como los quistes, los cálices dilatados y los uréteres, y la vejiga distendida muestran en los casos típicos paredes bien definidas, ausencia de ecos internos (*anecoicos*), y refuerzo acústico distal. El tejido sólido típico muestra un patrón espiculado de textura tisular con vasos sanguíneos definibles. Los órganos sólidos como los riñones muestran niveles más bajos de ecogenicidad (ecos de menor intensidad), mientras que la grasa suele ser altamente ecogénica. Las lesiones en el interior de los órganos o que se originan en ellos muestran un efecto de masa con alteración del contorno de los órganos y desplazamiento de los vasos sanguíneos, y con alteración en la textura tisular. Las lesiones de menor ecogenicidad que el parénquima circundante se denominan ***hipoecoicas***, las de mayor ecogenicidad que el parénquima circundante, ***hiperecoicas***, y las de una ecogenicidad similar al parénquima circundante, ***isoecoicas***. La gran mayoría de las masas renales en los adultos son quistes renales simples. Si se presentan los criterios ecográficos de un quiste simple, no se necesitan investigaciones nuevas. En otras masas renales hay una superposición en las características de los ecos entre los procesos benignos y los malignos.

Doppler doble (dúplex), Doppler color y Doppler de potencia

La ecografía Doppler es un auxiliar importante de las imágenes en escala de grises en tiempo real. **El efecto Doppler es un fenómeno fisiológico que muestra un desplazamiento aparente en la frecuencia de una onda que se refleja a partir de un objeto en movimiento y es proporcional a la velocidad de ese objeto en relación con el observador.** El efecto Doppler permite medir la velocidad de un objeto en movimiento, como el flujo sanguíneo, y determina la dirección del flujo al aplicar un haz ecográfico. La ecografía Doppler doble pulsada permite que el operador exhiba el flujo de un área sobre la imagen correspondiente en escala de grises en forma de un continuo velocidad de onda-tiempo (espectro) (fig. 5-11). El análisis ecográfico Doppler de la arteria renal se utiliza para la evaluación de la estenosis de la arteria renal. Un retardo en el ascenso sistólico en el cabo distal se denomina *forma de onda tardus-parvus* e indica estenosis de la arteria renal. Cuando se utiliza un dispositivo de flujo-color, se superpone una señal Doppler codificada por color en una imagen en escala de grises (Doppler color) (fig. 5-12). **La ecografía Doppler de potencia (power Doppler), modificación de la ecografía Doppler color estándar, es una técnica más nueva que determina la amplitud del desplazamiento de frecuencia Doppler en lugar del promedio de desplazamiento de frecuencia, como en las imágenes convencionales en Doppler color** (fig. 5-13). La sensibilidad del color está mejorada sin comprometer la calidad de la imagen **y es tres a cinco veces más sensible** para mostrar el flujo en las arterias intrarrenales que la ecografía Doppler color convencional (Bude y col., 1994). Sin embargo, al contrario de lo que sucede con la ecografía Doppler color, la ecografía Doppler de potencia no proporciona información alguna en relación con la velocidad o la dirección del flujo sanguíneo.

Agentes de contraste

Los agentes de contraste para ecografía son inyectables y sufren un cambio de fase de un líquido a un gas cuando se aplican en el torrente sanguíneo, lo que mejora la detección de las señales Doppler y la exhibición de la vascularidad normal y anormal. Estos agentes se investigan para aplicaciones genitourinarias y se mostraron promisorios para detallar la vascularidad renal (Girard y col., 2000).

Tridimensional

La ecografía tridimensional es una técnica que utiliza un transductor manejado en forma mecánica o manual para adquirir un volumen de datos que luego se reconstruye y exhibe en forma tridimensional en cualquiera de tres planos ortogonales (sagital, transverso o coronal) o en cualquier plano oblicuo arbitrario (Hamper y col., 1999; Downey y col., 2000). La ecografía tridimensional permite una evaluación más precisa y repetible de las estructuras anatómicas, y mejorar la detección de las lesiones focales. Facilita evaluaciones precisas de volumen para planificar el tratamiento radiante o estimar los nive-

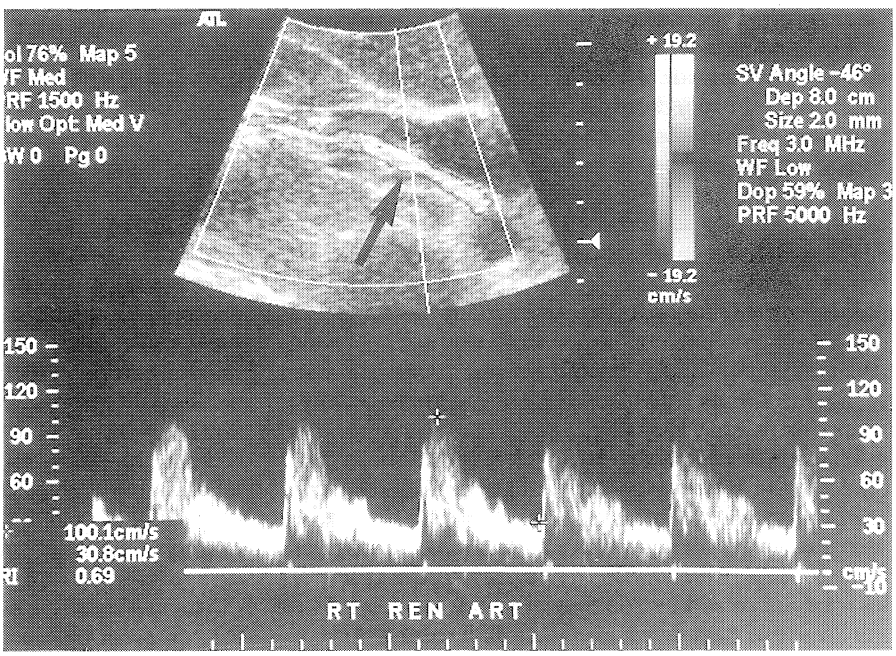


Fig. 5-11. Ecografía Doppler doble de la arteria renal principal proximal. La entrada Doppler está posicionada sobre la arteria renal principal derecha (*flecha*). Se muestra la forma de la onda resultante debajo de la escala de grises. El índice de resistencia de la arteria renal derecha midió 0,69 (velocidad sistólica pico dividida por la velocidad de final de diástole), que se encuentra dentro del intervalo normal.

les de antígeno prostático específico. Las imágenes Doppler de potencia tridimensionales son útiles en aplicaciones angiográficas.

Indicaciones

Riñón

En muchas situaciones clínicas la ecografía aún es la modalidad de elección para los riñones (Caskey, 2000). La ecografía renal proporciona información sobre el número, el tamaño, la forma y la localización de los riñones. **La hidronefrosis aparece como una colección líquida anecoica o hipoecoica que divide el eco central brillante del seno renal y a menudo adopta la forma de los cálices y la pelvis renal (pielocaliectasia).** La presencia de una pelvis renal y cálices dilatados por lo general indica uropatía obstructiva, dentro de un marco clínico apropiado. Sin embargo, no son infrecuentes los estudios falsos positivos y pueden deberse a una pelvis extrarrenal grande. Puede ser difícil diferenciar un gran quiste peripílico de

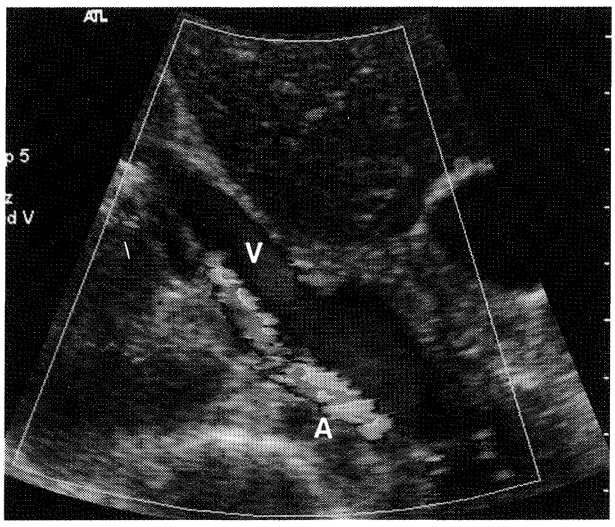


Fig. 5-12. Ecografía Doppler en modo color de la arteria renal principal. Las imágenes Doppler en modo color de la arteria renal principal derecha utilizan un mapa color para mostrar la información sobre la base de la detección de los desplazamientos de frecuencia a partir de los blancos en movimiento. La arteria renal principal derecha (A) está codificada en sombras de rojo, y representa el flujo sanguíneo hacia el transductor, mientras que la vena renal derecha (V) se muestra en azul, lo que indica el flujo sanguíneo que se aleja del transductor.

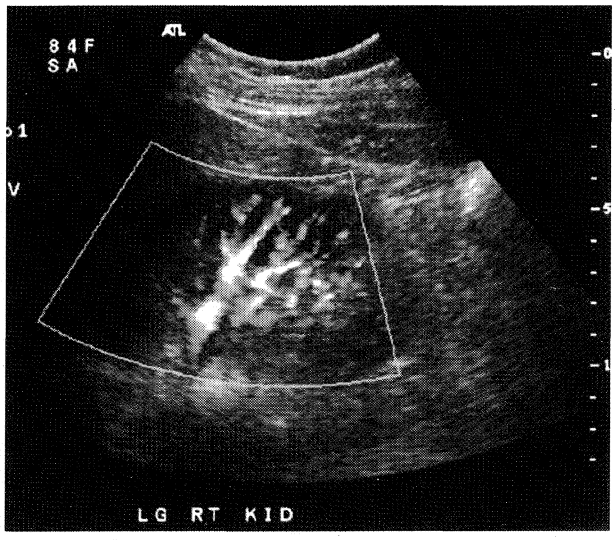


Fig. 5-13. Imágenes Doppler en modo de potencia de las arterias intrarrenales. Una vista prolongada de las imágenes Doppler en modo de potencia del riñón derecho muestra la detección detallada del flujo sanguíneo. La sensibilidad color de este estudio es superior a la de la ecografía Doppler color en modo convencional para mostrar el flujo en las arterias intrarrenales. Sin embargo, las imágenes Doppler en modo de potencia no proporcionan información alguna acerca de la velocidad ni la dirección del flujo sanguíneo. (Cortesía de P Chen, University of Texas, Houston Medical School, Houston.)

una hidronefrosis; sin embargo, un análisis cuidadoso de las imágenes con vistas oblicuas debe posibilitar el diagnóstico correcto. **Además, la ecografía no es un estudio funcional y no puede distinguir la hidronefrosis obstructiva de la no obstructiva.** En algunos casos pueden estar indicados otros estudios, como urograma excretor o centellograma renal. Pueden presentarse estudios falsos negativos cuando aún no se desarrolló una hidronefrosis en los pacientes con obstrucción extrarrenal aguda. Algunos autores recomendaron el uso de una ecografía Doppler espectral tanto para diagnosticar la obstrucción aguda como la crónica sobre la base teórica de que la obstrucción renal produce vasoconstricción que puede detectarse si se mide el índice de resistencia de las arterias intrarrenales (Platt y col., 1993).

La ecografía puede detectar una masa renal llena de líquido con una precisión superior al 98% (Pollack y col., 1982). Dado que la mayoría de las masas renales son tumores o quistes, la ecografía es en extremo valiosa para su evaluación (Caskey, 2000). Los patrones para los quistes y las masas sólidas son muy distintos. La ecografía es muy sensible para detectar masas sólidas, sobre todo las que miden 2 a 2,5 cm o más de diámetro mayor (Jamis-Dow y col., 1996). La detección de neoplasias sólidas se ve facilitada al observar el flujo sanguíneo dentro de ellas por medio de un Doppler color y potencia. (Erden y col., 1993; Hirai y col., 1995). Esta modalidad también tiene valor para visualizar la extensión tumoral IV e intracava de las neoplasias renales (Habboub y col., 1997).

La ecografía puede determinar el contorno renal y su profundidad por debajo de la piel, para facilitar así la biopsia renal percutánea con una guía de aguja para biopsia aspiración. También es muy útil para guiar las agujas hacia los quistes renales o los sistemas colectores renales dilatados para realizar una pielografía anterógrada durante la preparación para la nefrostomía percutánea.

Los defectos de relleno de la pelvis renal pueden evaluarse con facilidad mediante ecografía. Por lo general son causados por cálculos no opacos, neoplasias uroteliales, coágulos sanguíneos y restos inflamatorios. **Los cálculos renales son muy ecogénicos, producen sombras acústicas y se detectan con facilidad mediante ecografía y, por lo tanto, se diferencian sin dificultades del tejido blando como coágulo y tumor.** La presencia de detritos sin sombra en el sistema colector dilatado en los pacientes con urosepsis es muy probable que represente pionefrosis (hidronefrosis infectada).

La ecografía puede utilizarse para evaluar las colecciones líquidas perinéfricas. Se trata de abscesos, urinomas, hematomas o, en el caso del riñón trasplantado, linfoceles. Aunque estas colecciones líquidas pueden reconocerse como masas anecoicas en el espacio perinéfrico o alrededor del riñón, por lo general no es posible diferenciarlas solo mediante ecografía.

La ecografía es un medio excelente de vigilancia renal dado su bajo costo, su fácil disponibilidad y el mínimo malestar para el paciente. Los riñones con riesgo de desarrollar enfermedades específicas pueden controlarse en forma periódica mediante ecografía. Son ejemplos el control del riñón contralateral después de la nefrectomía por un tumor de Wilms y la evaluación de los miembros de la familia de pacientes con trastornos hereditarios, como poliquistosis, esclerosis tuberosa y enfermedad de von Hippel-Lindau (Choyke, 1996). También puede controlarse el estado de enfermedades como hidronefrosis para determinar si el proceso se encuentra estático, mejora o empeora.

En su mayor parte la ecografía Doppler color (y de potencia) puede mostrar lesiones arteriales y venosas (p. ej., oclusiones, estenosis, aneurismas, fístulas, malformaciones) de las arterias y las venas intrarrenales, y pueden estimarse las velocidades de flujo mediante ecografía Doppler doble. En la estenosis de la arteria renal, la ecografía Doppler doble permite observar un chorro de alta velocidad en el área de estrechamiento de la arteria renal media o inmediatamente distal. El patrón de onda Doppler en las arterias intrarrenales puede mostrar una menor aceleración sistólica y un pico de velocidad sistólica disminuido (*tardus* y *parvus*) (Stavros y col., 1992). La técnica Doppler también permite observar con facilidad trombos blandos y tumorales en la vena renal y la vena cava inferior, que se observan como defectos de relleno.

Glándula suprarrenal

La ecografía es el estudio de imágenes de elección para la glándula suprarrenal en lactantes y niños, sobre todo para la detección de hemorragia suprarrenal neonatal.

Uréter

La ecografía tiene una utilidad limitada en la mayoría de los trastornos ureterales pero es muy satisfactoria en algunas circunstancias aisladas. Se pueden visualizar los uréteres dilatados, así como es factible observar ureteroceles en el interior de la vejiga, a la vez que pueden obtenerse imágenes de cálculos pequeños, sobre todo en la unión pieloureteral o ureterovesical. La observación de chorros asimétricos de orina provenientes de los orificios ureterales hacia la vejiga mediante Doppler color y de potencia a menudo indica la presencia de obstrucción ureteral (Burge y col., 1991).

Vejiga

Los usos de la ecografía implican determinación de la orina residual, control para la aspiración suprapúbica, estadificación de los tumores vesicales y evaluación de las masas y los divertículos intravesicales. La evaluación ecográfica de la vejiga antes y después de la micción es útil para determinar la presencia de restos, masas y trabeculación.

Próstata y vesículas seminales

Se pueden obtener imágenes de la próstata por vía transabdominal que se observan como una estructura homogénea redondeada por debajo de la vejiga. Sin embargo, la ecografía endorrectal de la próstata proporciona la mejor perspectiva para obtener imágenes. La ecografía prostática se realiza más a menudo durante la biopsia de la próstata guiada por imágenes.

Las vesículas seminales son un par de estructuras tubulares de unos 3 cm de longitud y alrededor de 1,5 cm

de ancho. Se ubican por encima de la base de la próstata y detrás de la vejiga. Durante la ecografía prostática y en la investigación de la infertilidad masculina se obtienen de rutina imágenes de las vesículas seminales.

Escroto, testículo y pene

La ecografía del escroto es útil para evaluar distintos trastornos agudos y crónicos. Ayuda a evaluar torsión testicular, criptorquidia, traumatismo, tumores testiculares y epididimitis. La ecografía Doppler color proporciona información sobre el flujo sanguíneo y permite diagnosticar o descartar torsión del testículo y documentar hiperemia asociada con epididimitis u orquiepididimitis o ambas. La ecografía escrotal también es útil en la evaluación de los varicoceles. Los testículos criptorquídicos situados por debajo del ligamento inguinal pueden evaluarse mediante ecografía.

En los hombres con disfunción eréctil se identifica con facilidad flujo en las arterias cavernosas y esta técnica se convirtió en una parte estándar de la evaluación de la impotencia vasculogénica (Chiou y col., 1999). En el priapismo, tanto la evaluación con ecografía Doppler perineal no invasiva de las arterias cavernosas como las determinaciones de gases en sangre en ellas a menudo obvian la necesidad de arteriografía de la pudenda interna (Hakim y col., 1996). En los pacientes con priapismo la ecografía Doppler puede diferenciar entre el tipo de alto flujo no isquémico y el de bajo flujo isquémico y puede repetirse como reevaluación después del tratamiento.

Anatomía normal

Riñón

En general el riñón derecho se aborda por vía lateral y anterior. El izquierdo suele observarse por detrás mediante un abordaje intercostal y subcostal. Se toman imágenes del riñón en numerosos planos sagitales y transversos suficientes en cantidad como para evaluar la totalidad del riñón. Se debe tener cuidado con la técnica para asegurarse de que se evalúe y documente la totalidad del contorno renal. En los adultos la médula renal es relativamente hipoecoica comparada con la corteza, y ésta en condiciones normales es hipoecoica o isoecoica comparada con el parénquima hepático adyacente (fig. 5-14). En el neonato la médula es prominente e hipoecoica en relación con la corteza ecogénica. Durante los 6 primeros meses de vida la ecogenicidad relativa entre la médula y la corteza adopta un patrón de "adulto". El área de la pelvis renal es muy ecogénica debido a la grasa peripiélica normal circundante.

Distintas variantes normales pueden simular una masa renal. Una columna de Bertin hipertrofiada, una fusión incompleta de dos elementos renales embriológicos, puede aparecer como una masa intrarrenal isoecoica. **Una protrusión prominente sobre el borde lateral del riñón izquierdo causada por el moldeado del bazo se denomina *giba de dromedario*.**

El uso de imágenes en Doppler color o en modo de potencia es útil para diferenciar la vasculatura hiliar renal de una estructura no vascular como la pielocaliectasia y un quiste peripiélico.

Glándula suprarrenal

En los neonatos la glándula suprarrenal normal se observa con claridad en las ecografías abdominales posnatales que utilizan transductores de alta frecuencia. La imagen es una corteza hipoecoica y una médula central ecogénica más delgada (fig. 5-15). La ecografía es útil como herramienta diagnóstica inicial de una hemorragia suprarrenal neonatal y otras lesiones suprarrenales, y como examen de seguimiento.

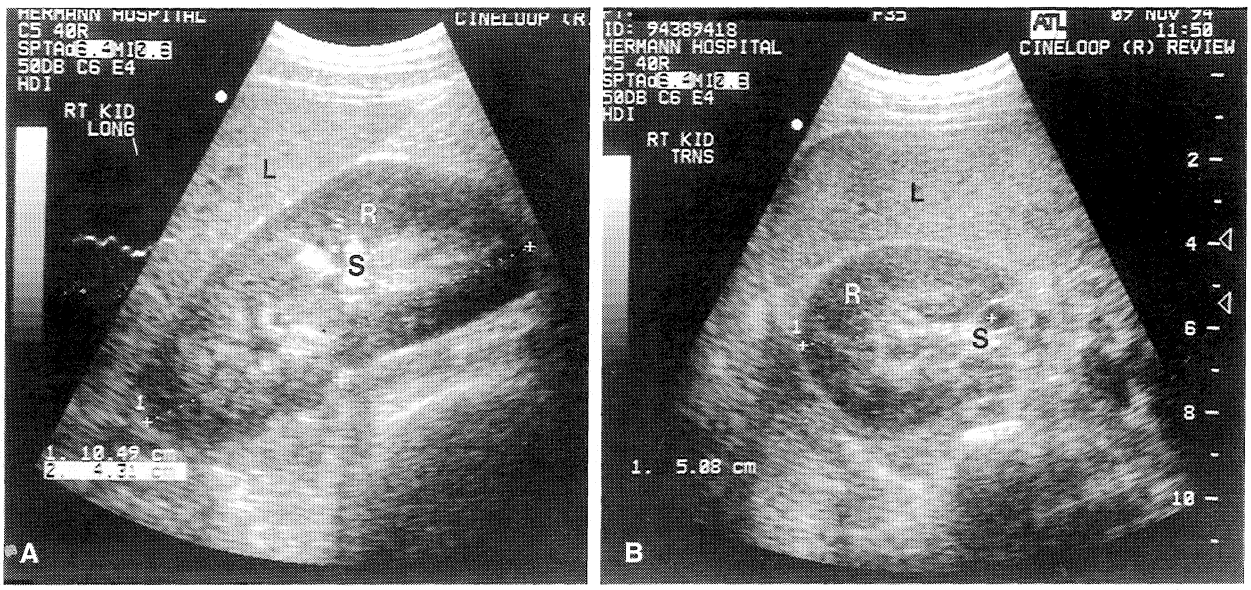


Fig. 5-14. Ecografía en escala de grises del riñón normal. Las vistas ecográficas longitudinal (**A**) y transversa (**B**) destacan el contorno del riñón derecho (R), cuyo parénquima es hipoecoico en relación con el hígado (L). La grasa del seno renal (S) aparece ecogénica.

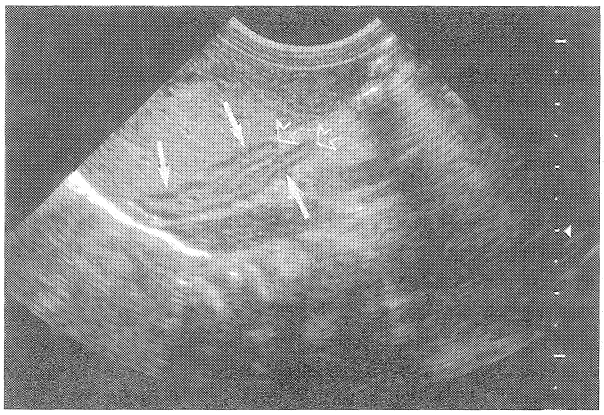


Fig. 5-15. Glándula suprarrenal normal en un neonato. Una vista ecográfica longitudinal de la glándula suprarrenal derecha (*flechas sólidas*) muestra una médula ecogénica delgada con una corteza hipoecoica. La glándula suprarrenal derecha caudal tiene dos ramas (*flechas abiertas*).

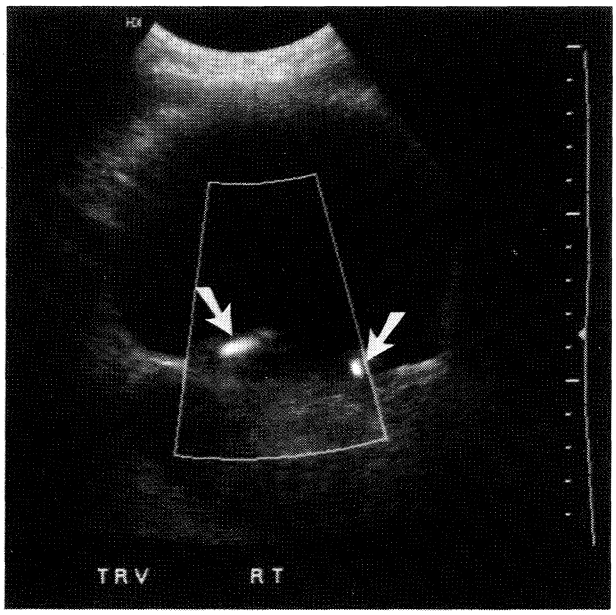


Fig. 5-16. Fenómenos del chorro ureteral. Una vista transversa de una ecografía Doppler en modo potencia de la vejiga inferior pone en evidencia un chorro de orina proveniente del orificio del uréter en sentido bilateral (*flechas*), lo que indica la permeabilidad del orificio ureteral. (Cortesía de UM Hamper, Johns Hopkins University, Baltimore.)

Vejiga

La evaluación de la vejiga es parte integral del análisis de las vías urinarias y es más importante para el paciente que se considera que tiene una obstrucción de las vías urinarias superiores. Las imágenes transabdominales de la vejiga se realizan mejor cuando ésta se encuentra con una distensión moderada. Para ello se espera hasta que la vejiga del paciente se llena naturalmente con orina, o, cuando la función está deteriorada, se puede llenar la vejiga con solución salina estéril mediante un catetéter de Foley.

Cuando se presenta pielocaliectasia, es obligatoria una reevaluación después de vaciar la vejiga, porque si está muy distendida puede producir dilatación de las vías urinarias. La ecografía Doppler se utiliza para una evaluación relativa del flujo urinario desde los orificios ureterales (fenómenos del chorro ureteral), cuya presencia confirma la permeabilidad de éstos (fig. 5-16; Burge y col., 1991).

El volumen vesical puede estimarse mediante ecografía transabdominal y puede calcularse mediante la ecuación empírica (volumen vesical = 0,7 × ancho × longitud × profundidad).

Próstata

Aunque la próstata puede observarse mediante un abordaje transabdominal suprapúbico, utilizando la vejiga como ventana acústica, la ecografía transrectal (endorrectal) mejora la visualización de la glándula prostática. En una próstata normal tanto la zona periférica como la glándula interna que abarca las zonas transicional y central y el área glandular periuretral son isoecoicas (fig. 5-17). En el plano sagital la uretral y la glándula y el músculo liso circundantes a menudo se observan hipoecoicos y se ubican entre la glándula interna y el estroma fibromuscular hipoecoico. En la hiperplasia glandular, la zona periférica está comprimida por la expansión lateral de la zona transicional. Las vesículas seminales normales se observan como pares de estructuras lobuladas, multitabicadas y relativamente hipoecoicas que rodean el recto en dirección cefálica hasta la base de la próstata (fig. 5-18).

Escroto

Un transductor en tiempo real de 7,5 a 12 MHz de foco corto y alta resolución permite un detalle del contenido escrotal (fig. 5-19). La cabeza del epidímido (globo mayor) suele tener 10 a 12 mm de diámetro. En general es igual al testículo o ligeramente más ecogénica que él y está sobre su cara superolateral. Es difícil ver el cuerpo

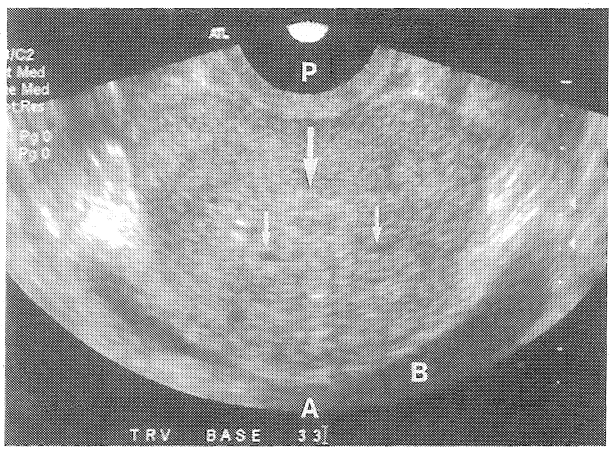


Fig. 5-17. Glándula prostática normal. Una vista transversa de una ecografía endorrectal obtenida en la base de la próstata muestra la uretra (*flecha grande*) y los conductos eyaculadores (*flechas pequeñas*). Está bien demarcada la glándula prostática. Está indicada la parte posterior (P) y anterior (A) del paciente. (Cortesía de UM Hamper, Johns Hopkins University, Baltimore.)

del epidídimo, porque es pequeño y se ubica contra el testículo. También es difícil identificar la cola del epidídimo en algunos casos pero, cuando se ve, se ubica sobre la superficie inferolateral del testículo. El apéndice testicular y el del epidídimo se fijan al polo superior del testículo y el epidídimo, y solo se ven cuando están rodeados por líquido (hidrocele). Todas las ramas de las arterias testiculares tienen un flujo diastólico típico de baja resistencia.

Testículo

El testículo normal tiene alrededor de 4 a 5 cm de longitud y 2 a 3 cm de espesor. Es homogéneo, con un nivel intermedio de ecos, y puede diferenciarse con facilidad del epidídimo. El mediastino testicular es una estructura ecogénica alargada que se extiende en sentido craneocaudal sobre la cara posterolateral del testículo.

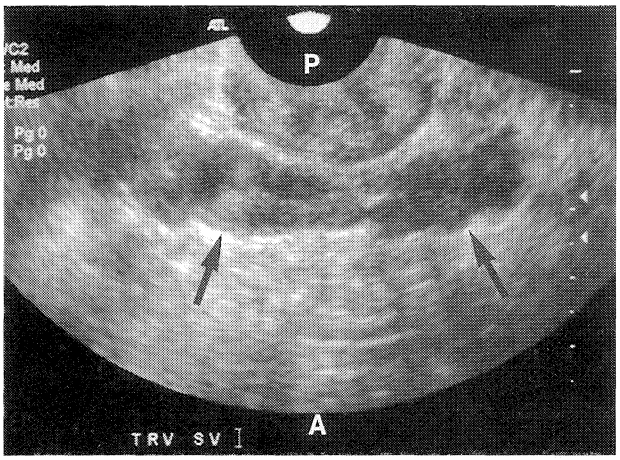


Fig. 5-18. Vesículas seminales normales. Una vista transversa de una ecografía intrarrectal de las vesículas seminales muestra el par de estructuras lobuladas y relativamente hipoecoicas (*flechas*). Está indicada la parte posterior (P) y anterior (A) del paciente. (Cortesía de UM Hamper, Johns Hopkins University, Baltimore.)

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

Principios

Generales

Al igual que las imágenes de la radiografía convencional, las de la TC son generadas gracias a la atenuación de los fotones de rayos X producida por el paciente. La TC utiliza una computadora para reconstruir matemáticamente una imagen de corte transversal del cuerpo a partir de mediciones de la transmisión de los rayos X a través de cortes finos del tejido del paciente (Brant, 1999). Muestra la imagen sola, sin la superposición de las otras estructuras como ocurre con la tomografía lineal convencional. Se genera un haz de rayos X colimado y fino en un lado del paciente, que se atenúa por absorción y dispersión a medida que atraviesa al individuo. La cantidad de radiación transmitida se mide por detectores sensibles del lado opuesto del paciente. Estas mediciones se repiten en forma sistemática muchas veces mientras se realiza una serie de exposiciones desde diferentes proyecciones a medida que el haz rota alrededor del paciente. Los datos se procesan matemáticamente y se formatean como

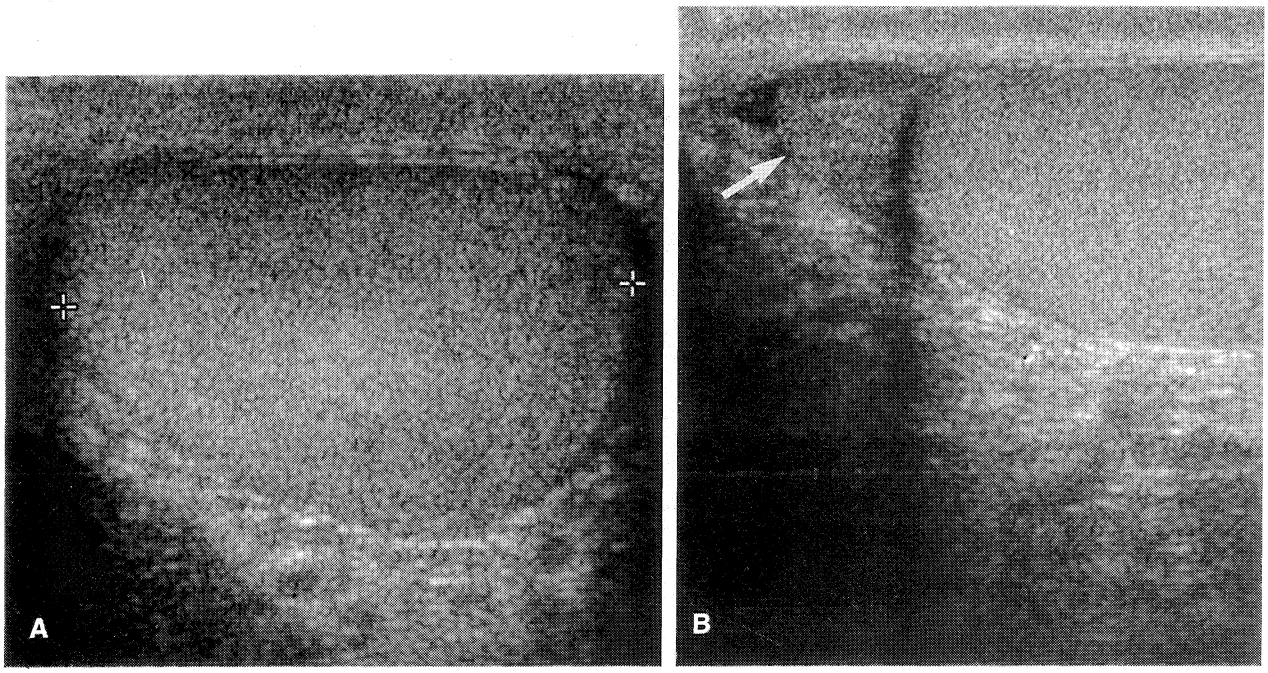


Fig. 5-19. Testículo y cabeza del epidídimo normales. **A.** La vista longitudinal de una ecografía escrotal muestra la textura homogénea del testículo derecho. El mediastino del testículo (que no se muestra) aparece como una estructura ecogénica alargada que se extiende en sentido craneocaudal sobre la cara posterolateral del testículo. **B.** La vista longitudinal muestra una cabeza del epidídimo normal (*flecha*).

una matriz de números de TC que corresponden a los elementos de atenuación de volumen del paciente.

TC helicoidal

La TC convencional obtiene imágenes de un corte por vez. Un adelanto técnico fue el desarrollo de la TC helicoidal. **Este examen, también llamado TC espiralada o *por adquisición de volumen*, se realiza al hacer avanzar al paciente en el caballete durante la rotación simultánea del tubo con una exposición continua de los rayos X (tecnología del anillo-correa)** (Heiken y col., 1993). La rotación del tubo de 1 segundo o menos acoplada con un movimiento continuo hacia delante de la mesa permite la adquisición volumétrica de los datos del paciente durante la suspensión de la respiración. El examen más rápido tiene valor particular para evaluar a los pacientes después de un traumatismo agudo. La TC helicoidal tiene ventajas sobre la convencional para obtener imágenes del tracto urinario (Cochran, 1998; Fielding y col., 1999). Dado que los datos se adquieren de manera volumétrica, la TC helicoidal ofrece una mayor precisión en la evaluación de una masa o un cálculo en el parénquima renal. La adquisición de datos mejora además al eliminar un registro equivocado cuando se barre la totalidad del riñón manteniendo una sola vez la respiración (Silverman y col., 1996; Olcott y col., 1997). Permite reconstruir las imágenes superpuestas a intervalos arbitrarios, mejora la visualización de las lesiones pequeñas y la vasculatura, y facilita una angiografía por TC de alta calidad con imágenes de reconstrucción tridimensional y de corrección bidimensional multiplano.

La TC helicoidal sigue en evolución con la introducción de los tomógrafos de nueva generación. Mediante un tomógrafo helicoidal de subsegundos y la instalación más reciente de un escáner de conjunto multidetector, puede cubrirse una distancia más grande con una colimación y un alcance similares; puede utilizarse una colimación más estrecha mientras se adquiere el mismo volumen de datos o uno mayor. Las técnicas más rápidas de barrido pueden optimizar el tiempo de obtención de las imágenes renales durante una fase particular del refuerzo con contraste. Además, se puede modificar de manera retrospectiva el espesor de las imágenes cuando se utilizan técnicas de conjunto multidetectores.

Sustancias de contraste

Agentes de contraste orales

Los agentes de contraste orales se administran de rutina antes del barrido para opacificar el intestino y ayudan a diferenciarlo de tumores, ganglios linfáticos y hematomas. La opacificación del intestino por agentes de contraste orales, rectales o ambos sin la administración de sustancias IV es necesaria para evaluar a los pacientes en los que se sospecha fístula vesicoentérica. **Sin embargo, la opacificación del intestino es innecesaria para la angiotomografía computarizada y para una TC helicoidal sin refuerzo para el cólico renal.**

Agentes de contraste intravenosos

Generales

Un estudio reforzado con agentes de contraste es esencial para la evaluación completa del sistema urinario con el fin de mostrar alteraciones en la excreción renal de los agentes de contraste que pueden ser resultado de un proceso patológico. Las ventajas del empleo de sustancias de contraste IV son una mejor observación de lesiones pequeñas al hacerlas más visibles, la visualización de la anatomía y la permeabilidad vascular, y la caracterización de las lesiones por sus patrones de refuerzo con el contraste. El momento de realización de la TC en relación con la administración del bolo del agente de contraste debe planificarse con cuidado para optimizar las diferencias en el refuerzo entre las lesiones y los tejidos normales. El barrido de la TC helicoidal en apnea después de administrar un bolo IV de medio de contraste es ideal para observar estas diferencias.

Imágenes trifásicas

El refuerzo renal en la TC después de la administración de sustancias de contraste IV puede clasificarse en cuatro fases: vascular, nefrográfico cortical, nefrográfico difuso y excretor (Yuh y Cohan, 1999). La TC helicoidal puede obtener imágenes de fases particulares de la progresión nefrográfica. La identificación de anomalías nefrográficas globales o regionales durante una fase particular del refuerzo con sustancias de contraste es útil para evaluar la perfusión y la función renal (Kawashima y col., en prensa). Las arterias renales se evalúan durante la fase vascular, alrededor de 15 a 25 segundos después de administrar el medio de contraste IV (fig. 5-20). Se obtiene un nefrograma cortical hiperdenso con diferenciación corticomedular durante la fase nefrográfica cortical (unión corticomedular), en general 25 a 80 segundos después de inyectar el material de contraste (véase fig. 5-20B). En los barridos obtenidos durante esta fase puede detallarse en forma exquisita la anatomía renal normal. Los barridos obtenidos durante la fase nefrográfica parenquimatosa generalizada, por lo general entre 85 y 120 segundos después de la administración del medio de contraste, muestran una mayor atenuación homogénea y uniforme del parénquima renal (véase fig. 5-20C). En la fase excretora la sustancia de contraste en el sistema colector comienza a aparecer alrededor de 3 a 5 minutos después de la administración del material de contraste (véase fig. 5-20D). El inicio de la fase nefrográfica se produce antes cuando la tasa de inyección de la sustancia de contraste es alta y se retrasa en los pacientes con compromiso del volumen minuto cardíaco (Birnbaum y col., 1999).

Indicaciones

Riñón

La TC es una modalidad excelente para evaluar las masas renales y es casi tan precisa como la ecografía pa-

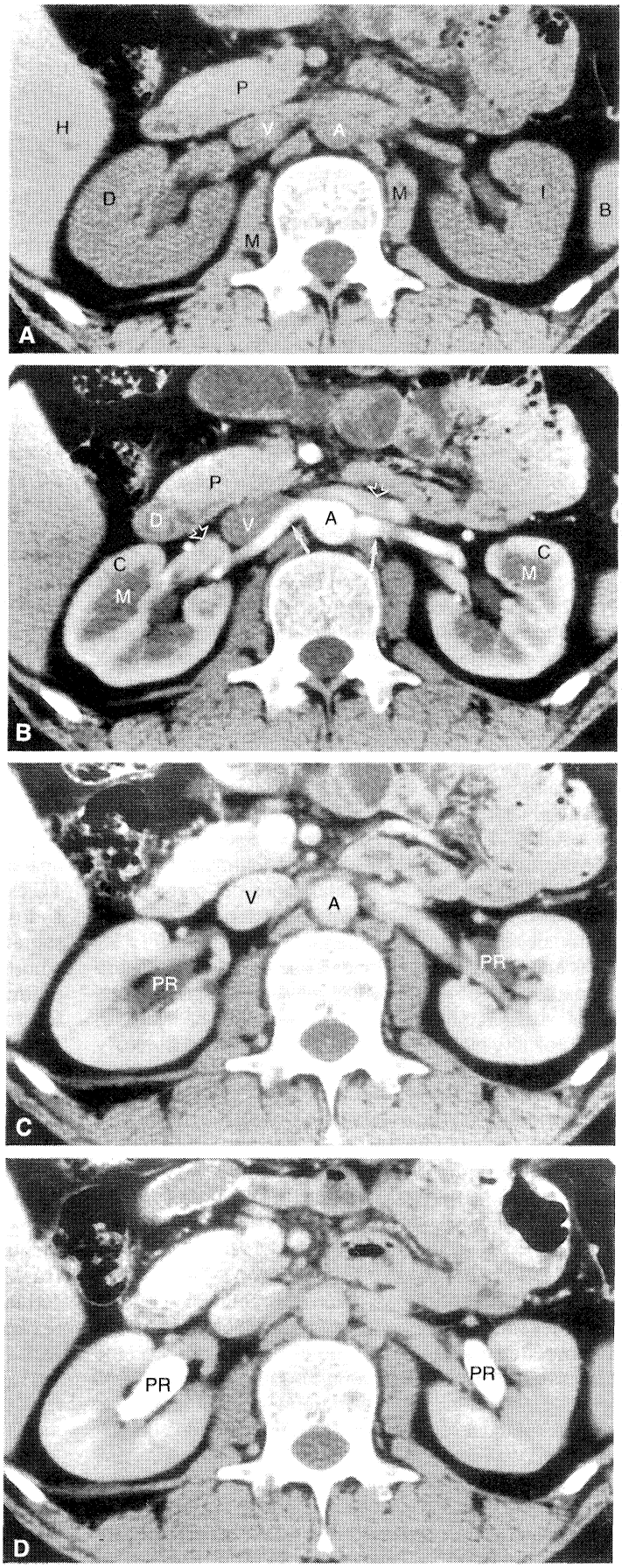


Fig. 5-20. Progresión nefrográfica normal. **A.** La tomografía computarizada (TC) sin contraste obtenida en el nivel del hilio renal muestra los riñones derecho (D) e izquierdo (I), de valores de atenuación de la TC ligeramente inferiores a los del hígado (H) y el páncreas (P). A, aorta abdominal; M, músculo psoas; B, bazo; V, vena cava inferior. **B.** La TC con contraste obtenida durante una fase nefrográfica cortical, en general 25 a 80 segundos después de la inyección del medio de contraste, muestra un mayor refuerzo de la corteza renal (C) en relación con la médula (M). La arteria renal principal está indicada con *flechas sólidas* en sentido bilateral. Las venas renales principales (*flechas abiertas*) están menos opacificadas en relación con la aorta (A) y las arterias. D, duodeno; P, páncreas; V, vena cava inferior. **C.** La TC obtenida durante la fase nefrográfica homogénea, en general entre 85 y 120 segundos después de la administración del medio de contraste pone en evidencia una atenuación aumentada, uniforme y homogénea del parénquima renal. La pared de la pelvis renal (PR) normal tiene la delgadez del papel o no son visibles en la TC. A, aorta abdominal; V, vena cava inferior. **D.** TC obtenida durante la fase excretora muestra el material de contraste en la pelvis renal (PR) bilateralmente; éste comienza a aparecer alrededor de 3 minutos después de la administración del medio de contraste.

ra diferenciar los quistes de las lesiones sólidas. **Puede detallar con exactitud la naturaleza del tejido en la lesión.** Además, se puede evaluar si las lesiones se refuerzan con el contraste para determinar si hay un aumento o una disminución del flujo sanguíneo. Estos datos pueden utilizarse para diferenciar las lesiones renales como quistes, angiomiolipomas y lesiones sólidas que se sospecha que son carcinomas.

La TC es útil para la evaluación y la estadificación preoperatoria de los tumores. Un trombo en la vena renal o en la vena cava inferior puede evaluarse en forma adecuada mediante TC helicoidal (Mathews y col., 1999).

Permite reconocer con facilidad un absceso perinéfrico, un urinoma y un hematoma. Además, es útil para evaluar infecciones renales. Muchos defectos en la pelvis renal son atribuibles a cálculos no opacos, aun cuando sean radiolúcidos en la radiografía. Además, algunas de las otras causas de defectos de relleno, como coágulos sanguíneos y neoplasias, también pueden detectarse mediante TC. Asimismo, tiene cierta utilidad para estadificar el carcinoma de células transicionales del sistema colector renal.

La TC reemplazó al urograma IV como modalidad primaria para evaluar la sospecha de lesiones renales y sus complicaciones (Sandler y col., 2000). Es más sensible y específica para la detección y la caracterización de una presunta lesión renal que la urografía, y se convirtió en el método de imágenes de elección para evaluar lesiones abdominales contusas en los centros principales de trauma en los Estados Unidos. La TC puede delinear con precisión una laceración renal y su extensión, la presencia y la localización de un hematoma renal con extravasación arterial activa o sin ella, la presencia de extravasación urinaria y de segmentos desvascularizados del parénquima renal. Más importante aún, permite diferenciar las lesiones triviales de las que requieren una exploración.

Las anomalías retroperitoneales se evalúan de manera adecuada por TC, incluidas las masas retroperitoneales. En los casos en que se sospecha fibrosis retroperitoneal, la TC por lo general permite observar la placa fibrosa y el grado de afectación de las vías urinarias. Además, la TC y la RM son los métodos confiables disponibles con mayor frecuencia para evaluar las adenopatías retroperitoneales. Esto es una parte importante en la estadificación de muchos tumores urológicos como los que se originan en el testículo, la vejiga y la próstata.

Enfermedad litiásica

En la evaluación de los pacientes con dolor agudo del flanco, la TC helicoidal sin contraste es más sensible para detectar cálculos que el urograma excretor (Smith RC y col., 1995, 1996a,b). Las ventajas de esta técnica comparada con la urografía son velocidad del examen, falta del requerimiento de un medio de contraste oral o IV y detección de anomalías no urinarias que imitan el cólico renal desde el punto de vista clínico (Smith RC y col., 1996a,b). Sin embargo, la técnica tiene limitaciones como dificultad para diferenciar los cálculos ureterales de las calcificaciones no urinarias (esto es, flebolitos) y una capacidad limitada para evaluar el grado de obstrucción urinaria.

Vejiga

Durante mucho tiempo la TC fue la modalidad primaria de imágenes para estadificar el carcinoma de la vejiga. Mediante este examen puede determinarse la presencia de diseminación perivesical con una exactitud del 75 al 80%, y pueden detectarse linfadenopatías obvias. Sin embargo, la RM se muestra promisoria quizá para sobrepasar a la TC como el estudio de imágenes dominante en el cáncer de vejiga.

La TC de la pelvis, después de la distensión retrógrada de la vejiga con 300 a 400 mL de medio de contraste yodado diluido (al 4 a 5%) (cistografía por TC), se realiza para evaluar la ruptura de la vejiga después de un traumatismo en los pacientes hemodinámicamente estables en los que se va a practicar una TC abdominopelviana y en los que se considera la cistografía (Deck y col., 2000).

Próstata y vesículas seminales

En la TC se pueden visualizar bien las anomalías congénitas, los quistes y los abscesos de las vesículas seminales y se pueden detectar abscesos de la próstata. Sin embargo, la reemplazó la RM en la evaluación de la extensión del carcinoma de la próstata.

Glándula suprarrenal

La TC se convirtió en el estudio de elección para la evaluación inicial de todo paciente en el que se sospecha una anomalía suprarrenal (Kawashima y col., 1998). La TC es muy precisa para localizar las masas suprarrenales en los pacientes con enfermedades asociadas a glándulas suprarrenales funcionantes, como síndrome de Cushing y enfermedad de Cushing, síndrome de Conn, tumores suprarrenales que conducen a virilización o feminización, y feocromocitomas. También permite establecer un diagnóstico específico del hematoma suprarrenal agudo o subagudo y del mielolipoma. La mayoría de las masas suprarrenales se detecta de forma incidental mediante TC. Los adenomas suprarrenales corticales benignos a menudo se descubren de forma incidental y se comunicaron en el 2% de los pacientes en los que se realiza una TC de abdomen. **Un adenoma suprarrenal puede diferenciarse de las metástasis cuando la lesión mide 10 o menos unidades Hounsfield (UH) en la TC sin contraste, y no se necesita otro estudio** (Korobkin y col., 1996a,b). Los valores de menor atenuación se atribuyen al rico contenido de lípidos de los adenomas (Korobkin y col., 1996a,b). La eliminación más rápida del contraste y los valores de menor atenuación después del refuerzo en las TC tardías ayudan a diferenciar los adenomas de las metástasis (Korobkin y col., 1998).

Renovascular

La angiotomografía computarizada helicoidal se convirtió en una modalidad de imágenes no invasiva eficaz

para evaluar la vasculatura renal. Las aplicaciones clínicas actuales de la angiotomografía computarizada y las imágenes tridimensionales relacionadas con los riñones y la vasculatura renal son la evaluación no invasiva de la estenosis de la arteria renal (Rubin y col., 1994; Johnson y col., 1999); la evaluación del donante renal vivo relacionado (Platt y col., 1996; Cochran y col., 1997); la identificación de vasos cruzados en la unión pieloureteral asociados con hidronefrosis (obstrucción secundaria de la unión pieloureteral) (Quillin y col., 1996); la evaluación de las comunicaciones arteriovenosas y aneurismas (Kawashima, en prensa) y la evaluación preoperatoria de las masas renales para posible cirugía con preservación de la nefrona (Smith PA y col., 1998).

Unidades Hounsfield

Una vista transversal de un plano del cuerpo se divide en muchos bloques pequeños. **La escala de grises de cada bloque (píxel) en la TC es una función de la cantidad de radiación absorbida en ese punto, lo que se denomina *valor de atenuación* (expresado en unidades Hounsfield [UH]).** La computadora de la TC calcula los números relativos de cada píxel y éstos se normalizan con respecto a un material de referencia (agua).

Aunque la imagen de la TC contiene 2.000 niveles (–1.000 a +1.000 UH), el ojo humano puede percibir solo 16 a 20 niveles de grises. Por lo tanto, los datos de la computadora se combinan en 16 niveles demostrables. La exposición puede variar tanto en ancho como en nivel. La ventana estrecha acentúa las diferencias sutiles y es útil para examinar con cuidado un órgano relativamente homogéneo como el hígado. Se utilizan ventanas más anchas cuando se examinan tejidos con una gama amplia de densidades (cuadro 5-1).

Anatomía normal

Riñón

Los riñones se localizan dentro del cono de la fascia renal (fascia de Gerota), rodeados por la grasa del espacio perirrenal (o perinéfrico) (véase fig. 5-20). La fascia renal se visualiza por lo general en la TC, sobre todo cuando está engrosada. La grasa perirrenal continúa en el seno renal, y destaca el contorno de los vasos renales y el sistema colector. En el interior del espacio perirrenal los tabiques de tejido conectivo (que forman puentes) que se extienden entre la fascia renal y el riñón dividen en compartimientos el espacio perirrenal y pueden observarse como bandas lineales en la fascia perirrenal. Los tabiques perirrenales que forman puentes limitan la propagación de la enfermedad inflamatoria.

Cuadro 5-1. *Valores Hounsfield*

Absorbente	*Números de la TC (UH)*
Hueso (denso)	+1.000
Cálculo	+400 o mayor
Calcificación	+160 o mayor
Hemorragia aguda	+50 a 90
Tejido blando	+10 a 50
Agua	0
Grasa	–100
Aire	–1.000

UH, unidades Hounsfield.

La corteza se ubica inmediatamente por debajo de la cápsula renal, y se extiende hacia abajo entre las pirámides como las columnas de Bertin. El vértice de la pirámide medular está dirigido hacia el seno renal y se proyecta en el cáliz. En la TC con contraste los riñones suelen aparecer homogéneos (véase fig. 5-20). En un estado de deshidratación, la médula renal puede volverse densa en relación con la corteza (Tublin y col., 1997). La diferenciación entre la corteza y la médula se ve mejor en la TC dinámica durante la fase nefrográfica de diferenciación corticomedular del refuerzo (véase fig. 5-20B).

Las arterias renales principales nacen lateralmente de la aorta, justo por debajo del origen de la arteria mesentérica superior. La arteria renal derecha se halla por detrás de la vena cava inferior, mientras que la izquierda corre por detrás de la vena renal izquierda.

Glándula suprarrenal

En general, la TC es el método de diagnóstico por imágenes de elección para el estudio inicial de las suprarrenales en los adultos. Las TC de rutina con una colimación de 7 a 10 mm, según el escáner, pueden utilizarse para obtener imágenes de las glándulas suprarrenales. Sin embargo, para un estudio suprarrenal completo, la TC debe realizarse con cortes de 3 a 5 mm.

Las glándulas suprarrenales se encuentran en el espacio perirrenal, por lo general en una posición por encima del riñón pero en ocasiones se hallan por delante del mismo, en especial del lado izquierdo (fig. 5-21). La glándula suprarrenal derecha se encuentra por detrás de la vena cava inferior con el hígado por fuera. A la izquierda, está por fuera de la aorta, por detrás del páncreas y la vena esplénica. La glándula aparece lineal, triangular o, más hacia caudal, como una estructura con forma de V o Y invertida (véase fig. 5-21B y C). Cada rama tiene un contorno liso y un espesor uniforme con bordes rectos o cóncavos. Las ramas tienen una longitud de 4 a 5 cm y un espesor de 5 a 7 mm. Las glándulas suprarrenales tienen una atenuación homogénea del tejido blando.

Las estructuras adyacentes, como vasos esplénicos tortuosos, lobulaciones esplénicas, proyecciones pancreáticas, masas del polo renal superior con crecimiento exofítico, colaterales venosas portosistémicas, adenopatías retroperitoneales y un divertículo gástrico y porciones del estómago, pueden imitar las masas suprarrenales. Los medios de contraste orales e IV, las imágenes de reconstrucción multiplano generadas de cortes delgados de imágenes por TC helicoidal y los estudios complementarios por ecografía o RM ponen en evidencia la verdadera naturaleza de estos trastornos.

Uréter

Los uréteres corren hacia inferior desde la pelvis renal hasta la vejiga y permanecen retroperitoneales du-

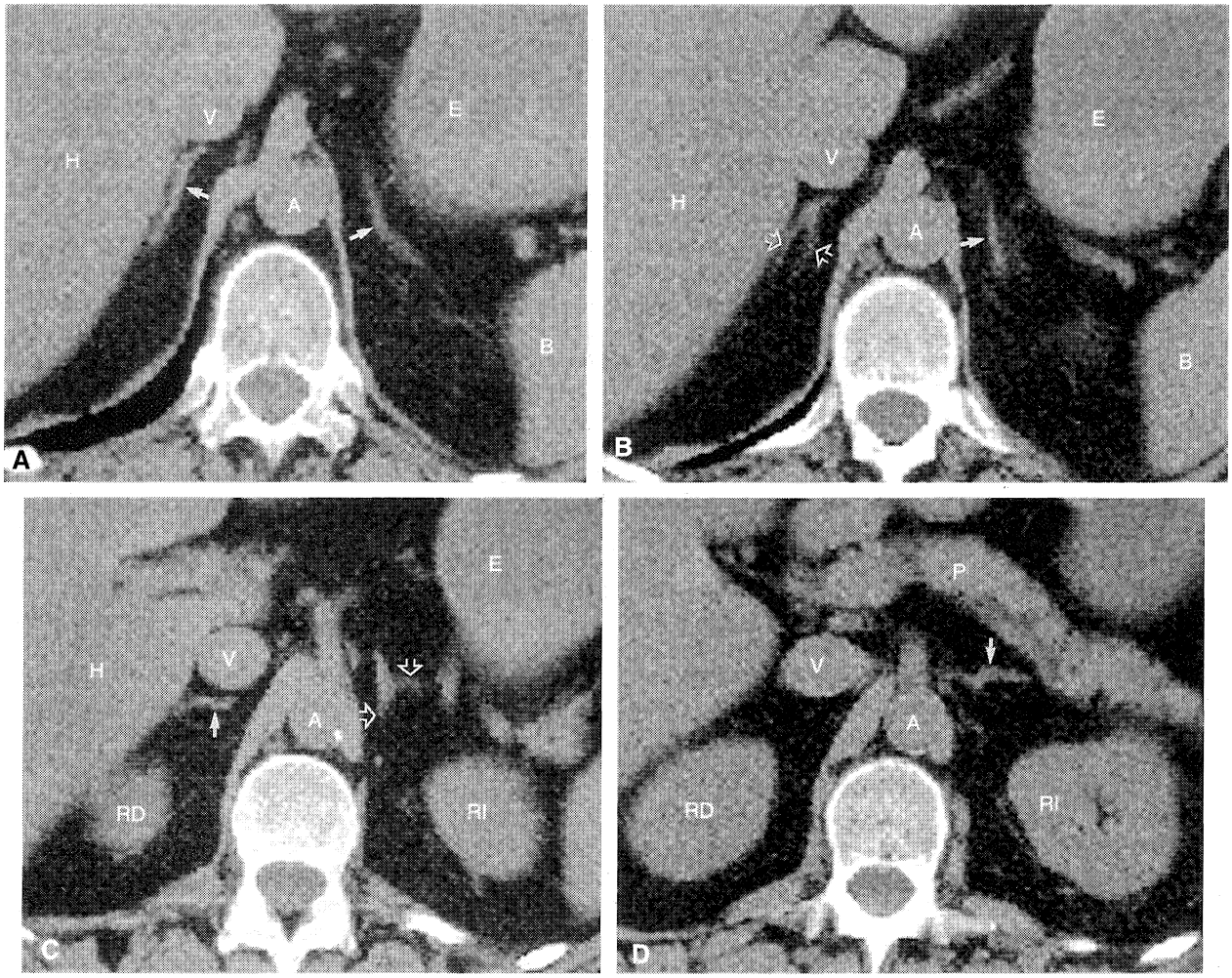


Fig. 5-21. Glándula suprarrenal normal. Las glándulas suprarrenales están señaladas por la grasa retroperitoneal sin una nodularidad clara en la TC helicoidal con multidetectores sin contraste en cortes de 2,5 cm de espesor. **A.** La porción cefálica de la glándula aparece lineal bilateralmente (*flechas*); A, aorta abdominal; H, hígado; B, bazo; E, estómago; V, vena cava inferior. **B.** La glándula suprarrenal derecha se localiza por detrás de la vena cava inferior (V) y aparece como una Y invertida (los brazos medial y lateral están indicados con *flechas abiertas*). La cara superior de la glándula suprarrenal izquierda (*flecha sólida*) aparece lineal. A, aorta abdominal; H, hígado; B, bazo; E, estómago. **C.** Más hacia caudal, la glándula suprarrenal izquierda tiene una forma de Y invertida (los brazos medial y lateral están indicados con *flechas abiertas*). Se muestra que la cara caudal de la glándula suprarrenal derecha (*flecha recta*) es posterior a la vena cava inferior (V). A, aorta abdominal; H, hígado; RI, riñón izquierdo; RD, riñón derecho; E, estómago; **D.** La cara caudada de la glándula suprarrenal izquierda (*flecha*) se localiza por detrás del páncreas (P). No aparece la glándula suprarrenal derecha. A, aorta abdominal; RI, riñón izquierdo; RD, riñón derecho; V, vena cava inferior.

rante todo su recorrido (fig. 5-22). El uréter superior se ubica por delante o anterolateral al músculo psoas. En la pelvis, cruza por delante de los vasos ilíacos comunes y desciende a lo largo de la pared lateral en posición anteromedial a los vasos ilíacos internos. El uréter distal corre por fuera del conducto deferente y luego se curva más en dirección anteromedial a través del plano de grasa entre la pared posterior de la vejiga por delante y la vesícula seminal por detrás, para entrar en la vejiga en un ángulo oblicuo.

La denominada pelvis extrarrenal se encuentra en mayor medida por fuera del seno renal y es más grande y distensible que una pelvis intrarrenal, y no debe confundirse con una hidronefrosis.

En ocasiones se ven chorros de orina opacificada por el material de contraste en el interior de la vejiga en la TC. Debido al peristaltismo, el diámetro del uréter en cualquier instante particular es muy variable.

Vejiga

La vejiga es una estructura quística bien definida (véase fig. 5-22I). Se pueden obtener imágenes vesicales mientras el paciente está en posición de decúbito dorsal y ventral después de colocar 150 mL de aire en la vejiga con un catéter de Foley; ésta es una técnica eficaz para evaluar la extensión de las lesiones de la pared vesical (p. ej., cáncer de vejiga).

La superficie superior de la vejiga está cubierta por peritoneo, que se extiende hasta la pared lateral de la pelvis. Las asas del colon sigmoide y el intestino delgado, así como el útero en las mujeres, se sitúan sobre la parte

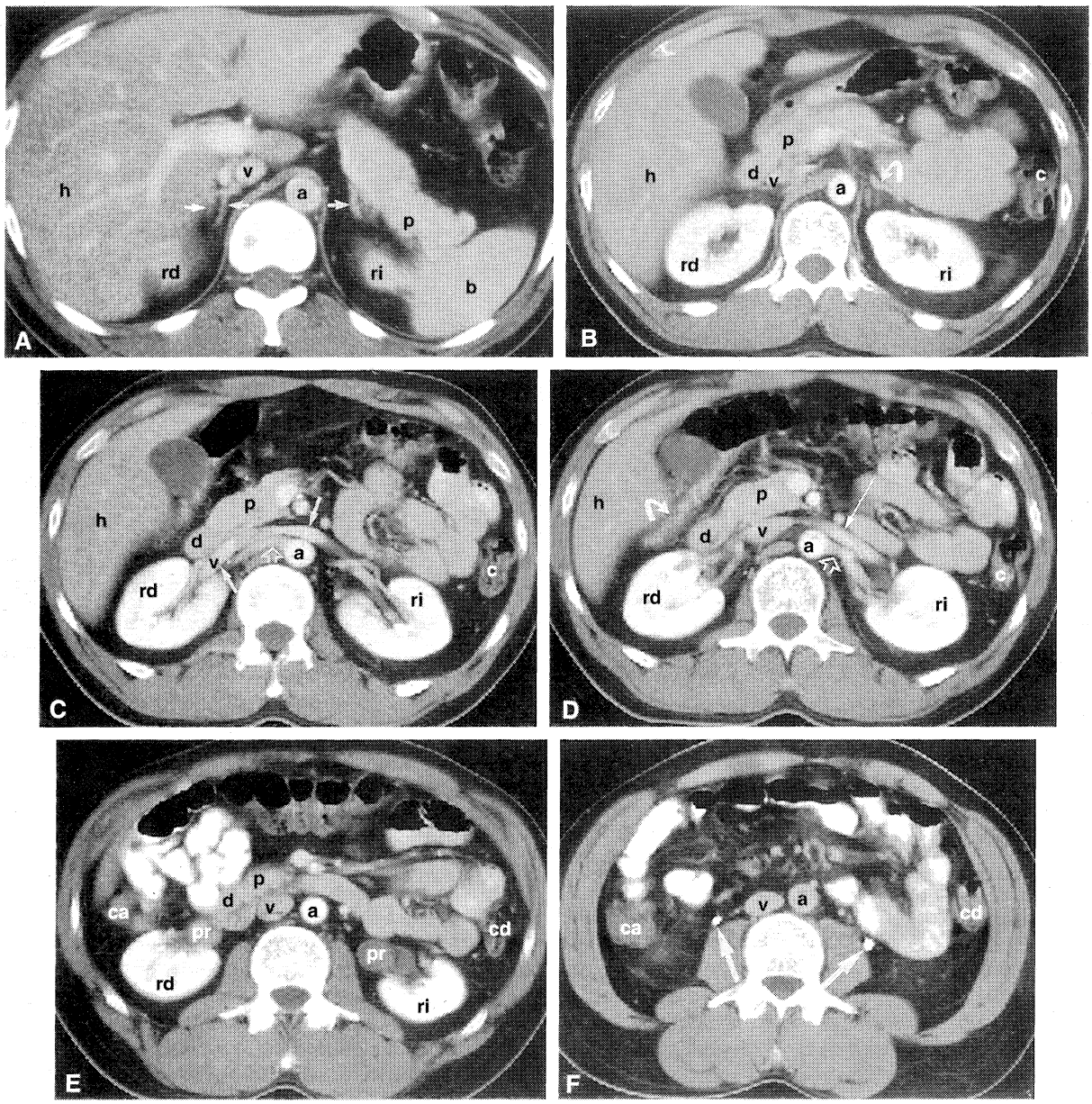


Fig. 5-22. Anatomía normal del tracto genitourinario. **A.** Las glándulas suprarrenales están indicadas con *flechas*. El polo superior de los riñones derecho e izquierdo está indicado con rd y ri, respectivamente. a, aorta; h, hígado; p, páncreas; b, bazo; v, vena cava inferior. **B.** Barrido a través del polo superior de los riñones. La glándula suprarrenal izquierda está indicada con una *flecha*: a, aorta; c, colon; d, duodeno; h, hígado; ri, riñón izquierdo; p, páncreas; rd, riñón derecho; v, vena cava inferior. **C.** Barrido en el nivel del hilio de los riñones. Las venas renales principales están indicadas con *flechas sólidas*, y la arteria renal principal derecha está indicada con una *flecha abierta*; a, aorta; c, colon; d, duodeno; h, hígado; ri, riñón izquierdo; p, páncreas; rd, riñón derecho; v, vena cava inferior. **D.** Barrido a través del hilio de los riñones ligeramente caudal a *C*. La vena renal principal izquierda está indicada con una *flecha recta sólida* y la arteria renal principal izquierda está indicada con una *flecha abierta*. El ángulo hepático del colon está indicado con una *flecha curva*. a, aorta; c, colon; d, duodeno; h, hígado; ri, riñón izquierdo; p, páncreas; rd, riñón derecho; v, vena cava inferior. **E.** Barrido a través de la porción polar media a inferior de los riñones; a, aorta; ca, colon ascendente; d, duodeno; cd, colon descendente; ri, riñón izquierdo; p, páncreas; rd, riñón derecho; pr, pelvis renal; v, vena cava inferior. **F.** La TC obtenida por debajo de los riñones pone en evidencia el relleno de los uréteres superiores (*flechas*). La pared del uréter normal en general es delgada como el papel o no es visible en la TC; a, aorta; ca, colon ascendente; cd, colon descendente; v, vena cava inferior.

(Continúa)

superior de la vejiga y pueden producir impresiones de masa sobre la cúpula vesical. La superficie inferior es extraperitoneal. Por detrás, la vejiga está separada del útero por el fondo de saco peritoneal uterovesical en las mujeres, y del recto por el fondo de saco peritoneal rectovesical en los hombres.

Próstata

La próstata se observa en la base de la vejiga como un órgano de tejido blando redondeado y homogéneo de hasta 4 cm de diámetro máximo (véase fig. 5-22I). Un plano bien definido de grasa separa la próstata del músculo ob-

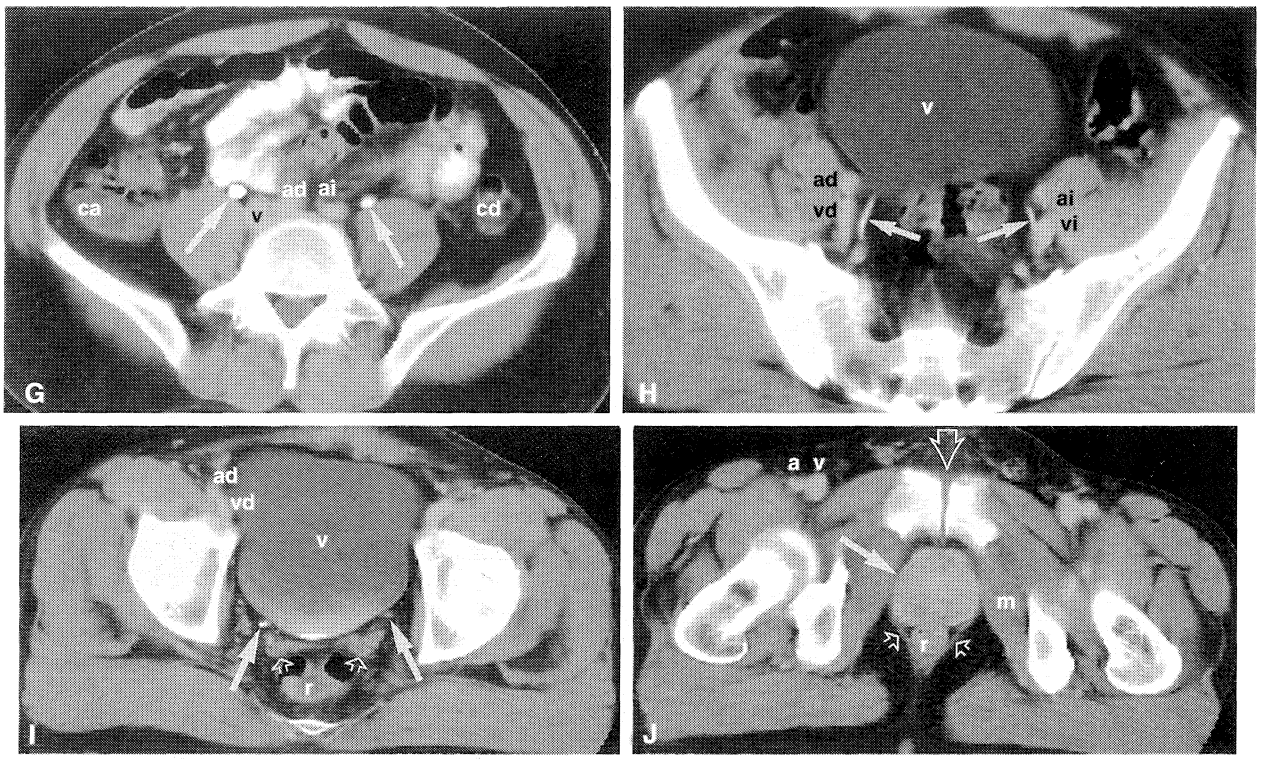


Fig. 5-22. *(Cont.)* **G.** Relleno con contraste de la porción media de los uréteres (*flechas*) en un barrido obtenido en el nivel de la cresta ilíaca y por debajo de la bifurcación aórtica; ca, colon ascendente; cd, colon descendente; ai, arteria ilíaca común izquierda; ad, arteria ilíaca común derecha; v, vena cava inferior. **H.** Los uréteres distales (*flechas*) corren por dentro de los vasos ilíacos en un barrido obtenido por debajo del promontorio del sacro; v, vejiga urinaria; ai, arteria ilíaca externa izquierda; vi, vena ilíaca externa izquierda; ad, arteria ilíaca externa derecha; vd, vena ilíaca externa derecha. **I.** El barrido en el nivel del techo del acetábulo pone en evidencia los uréteres distales (*flechas sólidas*) cerca de la unión ureterovesical. La vejiga (v) está llena con orina y parcialmente opacificada con medio de contraste. La vesícula seminal normal (*flechas abiertas*) suele ser una estructura par con forma de corbata de lazo con un contorno ligeramente lobulillado; ad, arteria ilíaca externa derecha; r, recto; vd, vena ilíaca externa derecha. **J.** El barrido en el nivel de la sínfisis del pubis (*flecha abierta*) pone en evidencia la glándula prostática (*flecha sólida*); a, arteria ilíaca externa derecha; m, músculo obturador interno; r, recto; v, vena ilíaca externa derecha.

turador interno. El par de vesículas seminales aparece como una estructura de tejido blando con forma de "corbata de lazo" característica por detrás de la base de la vejiga y los uréteres distales cerca de la unión ureterovesical.

TC sin contraste

General

La TC sin contraste es útil para observar hemorragia renal, masas en la grasa renal, calcificaciones del parénquima renal (p. ej., nefrocalcinosis), calcificaciones vasculares (p. ej., lesiones ateroescleróticas, aneurismas), cálculos urinarios y masas hipodensas en el tejido blando (p. ej., angiomiolipoma). **Un alto valor de atenuación del líquido (50 a 90 UH) es más compatible con una hemorragia aguda.**

Protocolo para cálculos

Se deben realizar barridos espiralados de forma contigua desde los riñones descendiendo hasta la vejiga. Se utiliza una colimación de 5 mm con un paso de 1 a 1,6, y los datos se reconstruyen a intervalos de 3 a 5 mm. No se administra sustancia de contraste alguno oral ni IV.

Entre los criterios de ureterolitiasis en la TC se incluyen la presencia de un cálculo en el interior del uréter, la dilatación unilateral del uréter en un punto específico del cálculo con un calibre normal por debajo de ese punto o ambas (Smith RC y col., 1995). Los signos secundarios de obstrucción urinaria en la TC que sugieren obstrucción ureteral son la formación de bandas en la grasa perinéfrica, hidronefrosis y nefromegalia (Smith RC y col., 1995). **La TC helicoidal tiene una sensibilidad del 91 al 97% para la detección de cálculos en las vías urinarias, una especificidad del 96 al 98%, y una exactitud del 94 al 98%** (Smith RC y col., 1996a,b).

Urotomografía computarizada

La TC helicoidal proporciona una mejor visualización de los riñones que el urograma excretor convencional con tomografía lineal en relación tanto a las masas parenquimatosas como a los cálculos renales. Con las técnicas helicoidales rápidas se volvió posible reemplazar la nefrotomografía lineal de los riñones en la fase nefrográfica del examen por una TC helicoidal del parénquima renal durante la fase de equilibrio (a los 90 a 120 segundos). **La sustitución de nefrotomografía lineal por la TC helicoidal elimina la necesidad de otras imágenes**

y permite un diagnóstico definitivo de masas que tienen 1,5 cm o más en la mayoría de los casos. Para una evaluación completa del urotelio durante la fase excretora del estudio (a los 8 a 10 minutos) se necesitan radiografías de abdomen anteroposteriores y oblicuas convencionales. La radiografía convencional proporciona información adicional importante de las vías urinarias. **El estudio por imágenes combinado se denomina urografía computarizada helicoidal** (Cochran, 1998).

Reconstrucción

Las imágenes de reconstrucción posprocesamiento generadas a partir de los datos de la TC mediante técnicas de adquisición volumétrica se interpretan mejor en una estación de trabajo con capacidades tridimensionales. Además del examen de las imágenes de las fuentes, los diagnósticos deben basarse en una combinación de las imágenes de despliegue tridimensional y reconstrucción multiplano interactiva.

Angiotomografía computarizada

Cuando se cronometra de forma óptima el barrido con el pico de refuerzo por el medio de contraste intravascular (la fase vascular), la TC helicoidal de cortes finos puede proporcionar una modalidad mínimamente invasiva para obtener imágenes vasculares que constituyen una alternativa no invasiva a la angiografía con catéter (fig. 5-23). Luego puede emplearse el posprocesamiento de las imágenes, que implica técnicas de reconstrucción bidimensional multiplano y tridimensional en una estación de trabajo independiente para obtener imágenes directas de las arterias renales proximales y permitirnos evaluar la enfermedad vascular primaria. En la mayoría de los casos, a partir del conjunto de los datos de las imágenes axiales originales para la presentación tridimensional se suele generar una exhibición de superficie basadas en sombras con umbral, una proyección de intensidad máxima o ambas (Johnson y col., 1999). Las imágenes de exhibición de superficie basadas en sombras con umbral permiten visualizar la estructuras desde un punto ventajoso externo con luz externa simulada. Esto puede lograrse si se define el contorno de la superficie del objeto mediante la selección de un valor umbral. Se selecciona un umbral único que se utiliza para generar superficies en los límites de los objetos. Las imágenes de exhibición de superficie basadas en sombras con umbral ayudan al usuario a apreciar la "profundidad". Las calcificaciones vasculares y los tutores vasculares pueden oscurecerse por completo con la exhibición de superficie basada en sombras con umbral. Las imágenes tridimensionales de proyección de intensidad máxima se obtienen al proyectarlas en un plano de imagen con el máximo valor de vóxel de atenuación (el valor del píxel de exhibición correspondiente) hallado en un rayo a través del volumen de barrido. La exhibición de proyección de intensidad máxima identifica calcificaciones vasculares. Dado que las imágenes de proyección de intensidad máxima no se exhiben con sombreado, es difícil evaluar las relaciones tridimensionales. Esta limitación puede superarse en parte al observar numerosas proyecciones en modo cine y con edición de volumen.

TC con generación de volúmenes tridimensionales

Las técnicas que generan un volumen verdadero aprovecharon plenamente el conjunto de datos de volumen y combinan las ventajas de los métodos de exhibición de superficie basada en sombras con umbral y proyección de intensidad máxima, y se las considera la forma más avanzada de procesamiento de imágenes tridimensionales (Johnson y col., 1999). Es posible visualizar una imagen tridimensional que genera volumen en una estación de trabajo poderosa, de una forma interactiva en tiempo real y las estructuras anatómicas suprayacentes pueden eliminarse o destacarse para un delineamiento morfológico óptimo.

Endoscopia virtual

Aplicada al inicio a las vías aéreas y el colon, la interpretación interna puede realizarse mediante una interpretación volumétrica o una reconstrucción tridimensional

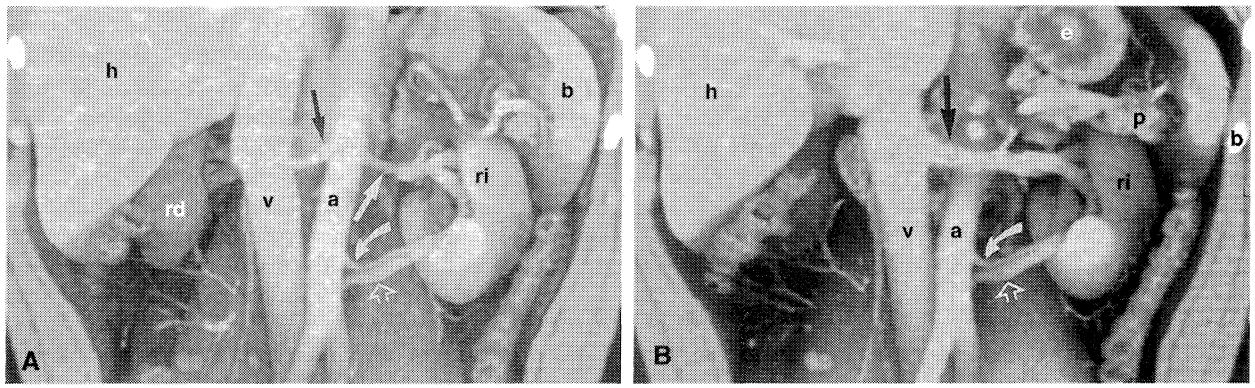


Fig. 5-23. Angiotomografía computarizada de la arteria renal. **A.** La vista coronal de la angiotomografía computarizada tridimensional con producción de volumen muestra las arterias renales principal (*flecha recta blanca*) y accesoria (*flecha curva*) a la izquierda y una arteria renal principal única (*flecha negra*) a la derecha. Una vena renal accesoria (*flecha abierta*) cruza la línea media por detrás de la aorta abdominal (a). h, hígado; ri, riñón izquierdo; rd, riñón derecho; b, bazo; v, vena cava inferior. **B.** Una vista de proyección ligeramente oblicua muestra las venas renales principal (*flecha negra*) y accesoria (*flecha abierta*) a la izquierda. La arteria renal accesoria izquierda (*flecha curva*) sale de la aorta (a); h, hígado; ri, riñón izquierdo; p, páncreas; b, bazo; e, estómago; v, vena cava inferior.

de superficies sombreadas para simular el aspecto intraluminal de las vías urinarias y la vejiga (la denominada cistoscopia virtual) (Fenlon y col., 1997). La interpretación interna permite visualizar las estructuras internas de los órganos desde una fuente puntual a una distancia finita y esto simula en grado ostensible la perspectiva humana como se ve a través de un endoscopio. También pueden construirse y "navegarse" imágenes secuenciales de "trayectoria de vuelo", ya sea de modo de secuencia o de película de cine, lo que simula mejor un endoscopio.

RESONANCIA MAGNÉTICA

Principios

La física complicada de la resonancia magnética nuclear está más allá del alcance de este capítulo. Un modelo simplificado puede explicar los fenómenos de la obtención de las imágenes (Dunnick y col., 1997). Los protones en el interior del paciente pueden considerarse diminutos imanes que giran. El hidrógeno tiene un solo protón. Cuando se coloca un paciente en un campo magnético grande, los protones de hidrógeno en el interior del cuerpo se alínean y esto lleva a la formación de un vector magnético neto en el interior del paciente. Al aplicar pulsos de radiofrecuencia al paciente se puede lograr que este vector gire. Una antena (espiral) situada por fuera del individuo en el imán tiene una corriente inducida en su interior por imán giratorio. Esta corriente se origina en los tejidos, y su magnitud se relaciona con la intensidad del píxel en la imagen de resonancia magnética (RM). Cuando esta información se digitaliza y procesa, se obtienen imágenes anatómicas de corte transversal del cuerpo.

Al contrario de lo que ocurre con la TC, la RM puede generar imágenes multiplano directas y proporcionar información específica (p. ej., flujo sanguíneo, líquido estático y supresión de grasa). La RM de los vasos sanguíneos se conoce como *angiorresonancia magnética*. Las técnicas de saturación de grasas selectivas de frecuencias para suprimir las señales de las grasas pueden ser útiles cuando los riñones son brillantes (p. ej., mediante imágenes ponderadas en T2 o en T1 con gadolinio).

La urografía por RM es otra aplicación posible. Sobre la base de las señales hiperintensas de la orina en las imágenes muy ponderadas en T_2 obtenidas durante la suspensión respiratoria, la urografía por RM proporciona una interpretación excelente de las vías urinarias (Jara y col., 1998). Los urogramas excretores por RM reforzados con gadolinio después de una pequeña dosis de furosemida permiten una visualización detallada de las vías urinarias (Nolte-Ernsting y col., 1998).

Las contraindicaciones para un examen de RM son pocas, pero pueden ser importantes. No se pueden obtener imágenes sin peligro en los pacientes con marcapasos, clips ferromagnéticos para aneurismas intracraneanos, implantes cocleares, cuerpos extraños oculares metálicos y algunas prótesis valvulares cardíacas más antiguas. Pueden precisarse sedantes o anestesia general para examinar a los pacientes que sufren claustrofobia. Es posible que el estudio no se pueda realizar en sujetos obesos y grandes por limitaciones en el diámetro del orificio del pórtico o por límites de peso de la mesa examinadora.

La RM rápida gracias a una mayor eficiencia de la adquisición de datos disminuyó en grado significativo los tiempos de las imágenes, lo que permite obtener imágenes en apnea (Mitchell y col., 1987). Las técnicas de adquisición de imágenes con suspensión de la respiración eliminan el movimiento respiratorio y permiten un impacto sustancial en la RM clínica del abdomen. Los adelantos tecnológicos continuos hacen que los tiempos de adquisición de la RM sean comparables con los de la TC.

Contraste: gadolinio

El gadolinio es un metal lantánido paramagnético con electrones no apareados. Aunque el metal libre es tóxico, cuando está ligado a quelatos su uso en seres humanos es seguro. Los quelatos de gadolinio se filtran con libertad por los glomérulos renales y se excretan por los túbulos renales sin reabsorción ni excreción tubular.

El gadolinio acorta el tiempo de relajación T_1. Por lo tanto, se utilizan secuencias de pulso ponderadas en T_1 después de la administración IV de dimenglumina de gadopentetato, gadoteridol o gadodiamida (0,1 mmol/kg). Al igual que las imágenes por TC, las imágenes con refuerzo dinámico mediante secuencias de gradiente eco con suspensión de la respiración ponderadas en T_1 permiten evaluar las propiedades de refuerzo de una masa parenquimatosa, describir las regiones perfundidas de una anomalía parenquimatosa y estimar el deterioro de la función renal asociada con hidronefrosis.

Los efectos colaterales de los agentes de contraste de quelatos de gadolinio utilizados para el examen son raros. **Los agentes de contraste de la RM no son nefrotóxicos** (Terens y col., 1992) y **tienen una baja frecuencia de reacciones alérgicas, al contrario de lo que sucede con los agentes de contraste radiográficos yodados** (Nelson y col., 1995). **Por lo tanto, su uso es seguro incluso en los pacientes con deterioro de la función renal y en los que presentan antecedentes de reacciones alérgicas a los medios de contraste yodados.**

Secuencias de pulsos

Una resolución superior del contraste de los tejidos blandos es una de las mayores ventajas de la RM sobre la TC. Al contrario de lo que sucede con el contraste de la TC, el de la RM se origina en una relación compleja entre muchos factores diferentes, como densidad de protones, T_1, T_2, susceptibilidad magnética y flujo. Puede ser difícil separar la contribución relativa al contraste de las imágenes de todas estas relaciones a partir de una imagen única. El enfoque principal para la caracterización de los tejidos en la RM es volver a examinar al paciente con diferentes parámetros de secuencias de pulso (imágenes ponderadas en T_1 y T_2). La mayoría de los tejidos puede distinguirse por las diferencias significativas en sus tiempos de relajación T_1 y T_2 característicos (cuadro 5-2). T_1 y T_2 son características del medio ambiente molecular tridimensional que rodea

Cuadro 5-2. *Valores relativos de T_1 y T_2 para tejidos y líquido corporal en el tracto genitourinario*

		Imagen ponderada en T_1			
	T_2/T_1	*Ausente*	*T_1 prolongado (IS baja)*	*T_1 intermedio*	*T_1 corto (IS elevada)*
Imagen ponderada en T_2	T_2 prolongado (IS elevada)	Orina, agua, edema, inflamación, neoplasia, quistes simples, tejido con alto contenido en agua libre (riñón, testículos, zona periférica de la próstata, vesícula seminal, pene, vejiga, uréter)	Líquido proteináceo (quistes complicados, absceso)	Grasa (tejido adiposo, médula ósea grasa), hemorragia subaguda (metahemoglobina extracelular)	
	T_2 intermedio	Tejido con alto contenido en agua ligada (glándula central suprarrenal de la próstata, músculo)		Grasa (tejido adiposo, médula ósea grasa)	
	T_2 corto (IS baja)				Agente de contraste gadolinio
	Ausente	Aire, gas, cálculos, cortical del hueso, hemosiderina, depósito de hierro			

IS, intensidad de señal.
Tomado de Mitchell DG, Burk DL hijo, Vinitski S, Rifkin MD: The biophysical basis of tissue contrast in extracranial MR imaging, AJR Am J Roentgenol 1987;149:831-837.

a cada protón en el tejido del que se obtienen imágenes. **T_1 es una medida de la capacidad del protón para intercambiar energía con su matriz química circundante y es una medida de la velocidad con la que un tejido puede quedar magnetizado. T_2 transmite la velocidad con la que un tejido dado pierde su magnetización.**

Imágenes ponderadas en T_1

Una imagen en la que el contraste se debe en mayor medida a las diferencias de los valores de T_1 en los tejidos es producida por un tiempo de recuperación relativamente corto (TR de 250 a 600 mseg) y un tiempo de eco relativamente corto (TE de 2.000 a 4.000 mseg) en las secuencias de pulso de espín-eco. En la RM de espín-eco ponderada en T_1 el tejido con tiempos de relajación corto aparece brillante. Las imágenes ponderadas en T_1 representan una buena forma de evaluar la morfología de los órganos. Las imágenes de gradiente cortado y suspensión de la respiración mejoran la calidad al reducir el movimiento.

Imágenes ponderadas en T_2

Un tiempo de recuperación prolongado (2.000 a 4.000 mseg) y un tiempo de eco prolongado en las secuencias de pulso de espín-eco producen una imagen ponderada en T_2. En las secuencias de pulso ponderadas en T_2 el tejido con tiempos de relajación cortos aparece más oscuro. Las imágenes ponderadas en T_2 permiten visualizar procesos patológicos como tumores, quistes, hematomas e inflamación.

Indicaciones

Riñón

La RM es muy sensible para diferenciar los quistes de las neoplasias y los seudotumores de las lesiones renales auténticas. Sin embargo, la TC y la ecografía también son muy confiables y menos costosas. En esas circunstancias la RM suele reservarse para los pacientes que no deben recibir medios de contraste yodados o cuyas lesiones no se determinaron aún después de realizar otros estudios por imágenes. En muchos casos, la anomalía del tracto urinario puede identificarse en estudios de RM realizados por otras razones.

Las neoplasias renales pasibles de nefrectomía parcial pueden identificarse y detallarse en la RM multiplano con contraste y suspensión de la respiración (Pretorius y col., 1999).

La angiorresonancia magnética muestra lesiones renoarteriales y venosas con un detalle exquisito y a menudo se utiliza como estudio primario de imágenes en los pacientes en los que se sospechan aneurismas renales, comunicaciones arteriovenosas, estenosis de la arteria renal y oclusión de la vena renal (Prince y col., 1997). La angiorresonancia magnética tiene aplicación para el "mapeo de caminos" prequirúrgico.

La capacidad excelente de la RM para visualizar la vena renal, la vena cava inferior, los ganglios linfáticos regionales y el hígado la convierten en una elección lógica para estadificar las neoplasias renales (Roubidoux y col., 1992).

Se puede utilizar la RM para realizar una evaluación grosera de la función renal global y parcial, examinar los

riñones obstruidos e inflamados, y evaluar la presencia de sangre en los riñones traumatizados, y en muchas otras ocasiones en la práctica clínica.

En la fibrosis retroperitoneal la RM puede ser útil para diferenciar las formas benignas de las malignas (Arrive y col., 1989). Por lo general una señal hipointensa en las imágenes ponderadas en T_1 y T_2 implica variantes benignas (Yuh y col., 1989). La RM tiene la ventaja de mostrar la permeabilidad de la aorta y la vena cava.

Glándula suprarrenal

Las secuencias de pulso de eco de gradiente de cambio químico fuera de fase y en fase pueden diferenciar los adenomas benignos de las metástasis (Mitchell y col., 1992; Korobkin y col., 1996). Los adenomas contienen grasa y colesterol. Las características de flujo del gadolinio en el tiempo también son útiles en este diagnóstico diferencial. **La señal en extremo hiperintensa de los feocromocitomas en las imágenes ponderadas en T_2 es muy útil para diagnosticar estas lesiones** (Krebs y Wagner, 1998). Con capacidades multiplano, la RM sirve para determinar el origen de las grandes masas abdominales cuyos sitios de origen no siempre son obvios con otras modalidades. Estas lesiones a menudo se originan en la glándula suprarrenal.

Vejiga

La estadificación del cáncer vesical, durante mucho tiempo patrimonio de la TC, parece haber pasado a la RM. Con esta última, todas las observaciones que antes eran posibles con la TC no solo son factibles sino que además tiene la ventaja de diferenciar entre invasión muscular superficial y profunda de la pared vesical (Barentsz y col., 1996).

La RM es útil para evaluar a los pacientes con incontinencia urinaria de esfuerzo (Fielding y col., 1998). Se puede observar laxitud del piso pelviano y anomalías de la fascia de sostén en las mujeres incontinentes mediante RM rápida obtenida en reposo y con un esfuerzo máximo del piso pelviano.

La RM de alta resolución con espirales pelvianos e intrarrectales de conjunto en fase aumentó en forma espectacular la capacidad de visualizar anomalías de la uretra femenina y los tejidos periuretrales (Siegelman y col., 1997).

Próstata y vesículas seminales

El papel primario de la RM en la pelvis masculina se observa en la estadificación del cáncer de próstata. La RM supera a todas las otras modalidades a este respecto y puede detectar la extensión macroscópica del tumor más allá de la cápsula prostática, para evitar así una cirugía innecesaria (Jager y col., 1996).

La RM también es importante en los hombres jóvenes con eyaculación escasa o dolorosa, hemospermia, o síntomas o signos inusuales que señalen obstrucción, cálculos, infección, etc., de las vesículas seminales (Secaf y col., 1991).

Escroto, testículos y pene

La RM tiene un papel como auxiliar de la ecografía en la evaluación de distintas enfermedades que afectan el escroto, los testículos y el pene (Sica y Teeger, 1996). La modalidad con espirales de superficie ofrece una resolución espacial excelente, mayor resolución del contraste, un campo visual más amplio y capacidad de imágenes multiplano. Aunque no es específica para diferenciar los distintos tipos de neoplasias, es útil para distinguir una neoplasia de otros trastornos, como infección, infarto y hematoma.

Anatomía normal

Riñón

En las imágenes ponderadas en T_1, la corteza renal tiene una señal más hiperintensa que la médula, con un cociente corticomedular de 1,2 a 1,5, según la edad del paciente y su estado de hidratación (fig. 5-24). La médula puede tener una señal de intensidad similar o más alta que la corteza (fig. 5-25). Como sucede con la TC, la progresión nefrográfica normal se pone de manifiesto en las imágenes dinámicas después de una inyección en bolo del agente de contraste gadolinio.

Glándula suprarrenal

La mayoría de las glándulas suprarrenales normales se observa bien y se delimita de la grasa retroperitoneal en las imágenes axiales ponderadas en T_1 (fig. 5-26); esto puede aumentarse por los cortes finos o las vistas coronales o sagitales. La glándula aparece hipointensa o de una intensidad similar a la del músculo. Las imágenes ponderadas en T_2 son innecesarias si las glándulas suprarrenales parecen normales en las imágenes en T_1 de alta calidad; las glándulas suprarrenales aparecen isointensas a ligeramente hipointensas comparadas con el hígado, e hipointensas comparadas con el bazo. La glándula suprarrenal aparece brillante en intensidad de señal en las imágenes ponderadas en T_2 con saturación por grasas.

Hilio renal

Cuando hay orina en el sistema colector, la pelvis renal aparece hiperintensa tanto en las imágenes ponderadas en T_1 como en las ponderadas en T_2. La intensidad de las señales de la vasculatura en el hilio renal puede ser variable debido a artificios relacionados con el flujo, pero por lo general la señal es hipointensa debido al fenómeno de vacío de flujo. Tanto las imágenes de gradiente eco sensibles al flujo (fig. 5-27) como los estudios de angiorresonancia magnética tridimensionales con contraste muestran que la vasculatura es hiperintensa.

La intensidad de la señal de la orina cambia después de la administración de gadolinio; cuando éste se encuentra diluido, la orina aparece brillante en intensidad de señal debido al acortamiento de la relajación de T_1; cuando el gadolinio está concentrado, la orina se vuelve oscura en

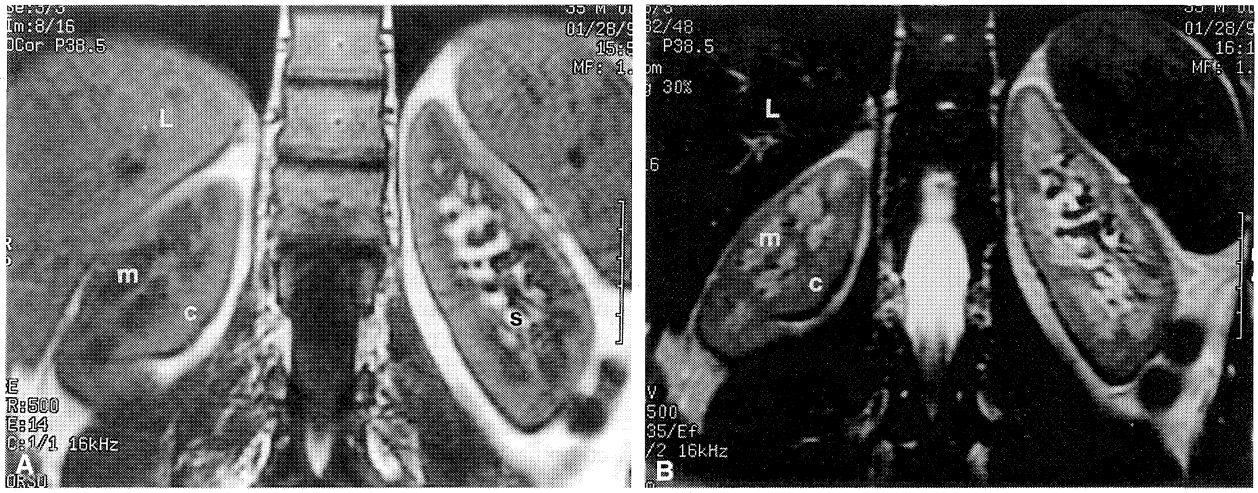


Fig. 5-24. Riñones normales. **A**. La imagen coronal de eco de espín en T_1 (tiempo de repetición [TR] de 500 mseg y tiempo de eco [TE] de 14 mseg) muestra riñones normales bilaterales. La corteza renal (c) es más hiperintensa que la médula (m) e isointensa en relación con el hígado (L). Obsérvese la hiperintensidad de la grasa perinéfrica en relación con la corteza renal, lo que conduce a un delineamiento excelente de la corteza de la grasa perinéfrica circundante. La grasa del seno renal (s) aparece hiperintensa. **B.** Imagen coronal de eco de espín rápido en T_2 (TR de 7.500 mseg, TE de 135 mseg, y tren de ecos [ET] de 16) obtenida en el mismo nivel. La corteza (c) de intensidad de señal intermedia e hipointensa en relación con el hígado (L) y la médula (m). (**A** y **B**, Tomado de Kramer LA: Magnetic resonance imaging of renal masses. World J Urol 1998;16:22-28. Copia registrada de Springer-Verlag.)

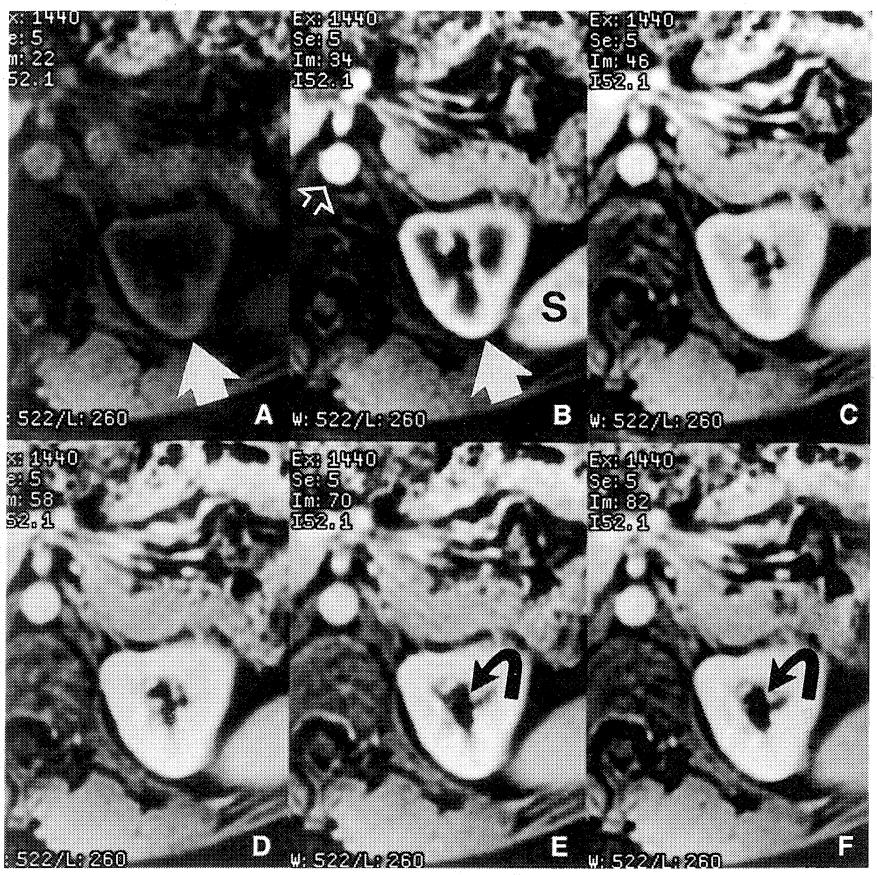


Fig. 5-25. Estudio de resonancia magnética (RM) dinámica con contraste de la progresión nefrográfica normal. Todas las imágenes se adquirieron sobre la base de las imágenes axiales ponderadas en T_1 con suspensión respiratoria y saturación de grasa. **A.** La imagen alterada de eco de gradiente sin contraste ponderada en T_1 con técnica de saturación de grasa muestra el riñón izquierdo (*flecha*). **B.** Veinte segundos después de iniciar la administración del contraste en bolo IV, obsérvese el refuerzo arterial de la aorta (*flecha abierta*) y el excelente refuerzo con contraste de la corteza (*flecha sólida*) en relación con la médula. S, bazo. **C.** Cincuenta segundos después, obsérvese el refuerzo de la médula con pérdida de diferenciación entre la corteza y la médula. **D.** Cincuenta segundos más tarde, obsérvese el refuerzo más homogéneo del parénquima renal. Las pirámides medulares y los cálices muestran una disminución en la intensidad de la señal en relación con la concentración de los quelatos de gadolinio. **E.** y **F.** Cincuenta y cien segundos más tarde, respectivamente, obsérvese la pérdida progresiva de intensidad de la señal en el sistema colector (*flechas*), (**A-F**, Tomado de Kramer LA: Magnetic resonance imaging of renal masses. World J Urol 1998;16:22-28. Copia registrada de Springer-Verlag.)

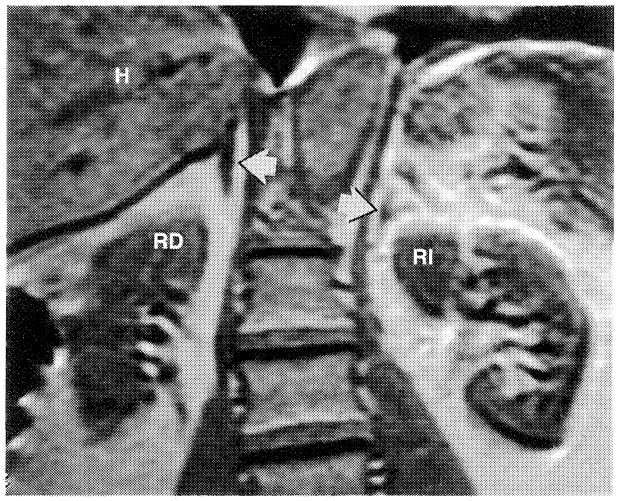


Fig. 5-26. Glándulas suprarrenales normales. La imagen coronal alterada de eco de gradiente en T_1 (TR de 150 mseg, TE de 4,2 mseg, ángulo de vuelo de 90º) obtenida durante la suspensión respiratoria muestra las glándulas suprarrenales normales (*flechas*), que están señaladas por la grasa retroperitoneal hiperintensa. H, hígado; RI, riñón izquierdo; RD, riñón derecho.

intensidad debido a una pérdida de señal causada por un efecto de susceptibilidad magnética inducida.

Uréter

El uréter puede identificarse en las imágenes ponderadas en T_1 (fig. 5-28).

Vejiga

La pared vesical a menudo es indistinguible de la orina hipointensa en las imágenes ponderadas en T_1 (Teeger y Sica, 1996). En las ponderadas en T_2, la pared vesical hipointensa está bien delimitada por la orina hiperintensa (fig. 5-29). Las imágenes ponderadas en T_2 de alta resolución de la pared vesical normal pueden mostrar tres capas musculares distintas; una oscura interna, una intermedia central y una oscura externa. No se visualiza la mucosa y la lamina propria normales.

Próstata

El uso de un conjunto de numerosos espirales externos o un espiral de superficie intrarrectal mejora la resolución y el contraste en las imágenes de la próstata. Ésta presenta tres regiones, que se denominan zonas *periférica* (70% del volumen), *central* (25%) y *transicional* (5%). La próstata está bien demarcada por la grasa circundante y es homogénea en intensidad de señales en las imágenes ponderadas en T_1 (fig. 5-30). Las venas periprostáticas son hipointensas. Las imágenes ponderadas en T_2 son útiles para mostrar las tres regiones anatómicas (Nunes y col., 1995). La zona periférica aparece como un área hiperintensa en la cara posterior y posterolateral de la glándula que rodea una zona central y transicional combinada. La zona central presenta tejido glandular en la base de la próstata. La zona transicional tiene dos áreas pequeñas de tejido glandular periuretral. Tanto la zona central como la transicional son hipointensas, indistinguibles en la RM, y a menudo se denominan *glándula central*. La glándula central se vuelve heterogénea con el envejecimiento y el desarrollo de una hipertrofia prostática benigna.

Los haces neurovasculares se localizan en la grasa retroprostática en las posiciones de las horas 5 y 7 en el nivel de la base prostática y al aproximarse a la posición 3 y 9 en el vértice. Los haces neurovasculares son hipointensos en las imágenes en T_1 e hiperintensos en las ponderadas en T_2.

Las vesículas seminales se localizan cefálicas a la próstata, entre la vejiga y el recto. Las vesículas seminales tienen una señal de intensidad baja a intermedia en las imágenes T_1. Las luces de las vesículas seminales se presentan muy hiperintensas en las imágenes T_2. Los túbulos quedan con una señal de intensidad baja a intermedia.

Escroto

Los testículos tienen una señal de intensidad intermedia y homogénea en las imágenes ponderadas en T_1 y son hiperintensos en las ponderadas en T_2. La túnica albugínea forma un reborde bien definido de 1 mm de espesor. A menudo se visualizan tabicaciones desde el mediasti-

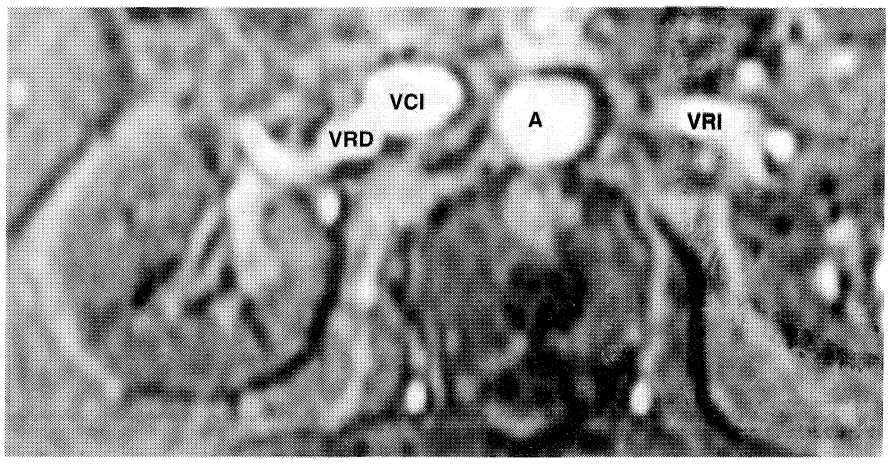


Fig. 5-27. Venografía por resonancia magnética (RM) de la vena renal. La imagen de eco de gradiente de tiempo de vuelo bidimensional axial (sin el uso del agente de contraste gadolinio) a través del hilio renal pone en evidencia una señal hiperintensa en la aorta abdominal (A), la vena cava inferior (VCI), la vena renal derecha principal (VRD) y la vena renal izquierda principal (VRI), compatible con flujo. (Cortesía de LA Kramer, University of Texas-Houston Medical School, Houston.)

no hasta la túnica albugínea. En condiciones normales, se presenta una pequeña cantidad de líquido en el escroto entre las capas de la túnica vaginal. El epidídimo es isointenso en relación con los testículos en las imágenes T_1 y menos hiperintenso que los testículos en las T_2. El escroto tiene una señal de intensidad intermedia, lo que refleja el músculo dartos. El cordón espermático aparece como numerosas estructuras tubulares que representan las arterias y las venas.

Pene

El par de cuerpos cavernosos y el cuerpo esponjoso son hipointensos en las imágenes T_1 y muy hiperintensos en las T_2.

Angiorresonancia magnética

General

La sensibilidad al movimiento de la RM se explotó para las imágenes vasculares no invasivas. Las técnicas de angiorresonancia magnética con imágenes de "sangre brillante" por lo general se dividen en las que afectan la amplitud de la señal (angiorresonancia magnética de tiempo de vuelo) y las basadas en los efectos de la fase (imágenes de contraste de fase). Sin embargo, cuando se utilizan estas técnicas, la angiorresonancia magnética de las vasculaturas abdominales arteriales se ha limitado debido a distintos retos técnicos, como los artificios por desfasaje y movimiento. Las técnicas de angiorresonancia magnética de contraste de fase tridimensionales permiten evaluar la anatomía de la arteria renal principal y la importancia hemodinámica de cualquier estenosis identificada (Prince y col., 1997).

Angiorresonancia molecular tridimensional con contraste

La angiorresonancia tridimensional con contraste se basa en los efectos del acortamiento de T_1 del material de contraste paramagnético infundido; ya no se sustenta en los fenómenos de flujo (Prince y col., 1997). La técnica de angiorresonancia tridimensional con gadolinio produce una arteriografía con contraste, pero sin los riesgos del material de contraste yodado o la radiación ionizante (fig. 5-31). Las indicaciones para esta modalidad son la evaluación de las estenosis de la arteria renal (Prince y col., 1997), el examen del donante renal vivo (Low y col., 1998), el mapeo vascular prequirúrgico y la estadificación del carcinoma de células renales (Choyke y col., 1997).

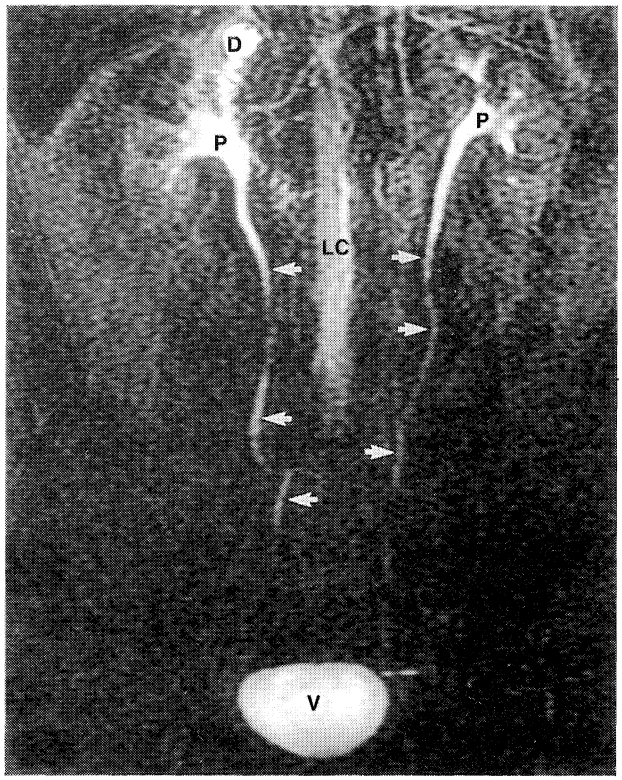


Fig. 5-28. Urografía por RM. La imagen coronal de eco de espín rápido de disparo único altamente ponderada en T_2 (espesor de 10 cm, TR de 2.047 mseg y TE de 620 mseg) pone en evidencia un aspecto general de la porción de la pelvis renal y el uréter llenos de líquido (*flechas*). V, Vejiga urinaria; LC, líquido cefalorraquídeo; D, duodeno; P, pelvis renal. En cierto grado, el uréter necesita estar distendido con orina para la visualización con esta técnica. (Cortesía de LA Kramer, University of Texas-Houston Medical School, Houston.)

ESTUDIOS POR IMÁGENES CON RADIONÚCLIDOS

Los científicos utilizaron durante mucho tiempo las sustancias radiofarmacéuticas para estudiar el sistema genitourinario. La naturaleza del sistema, con sus vías fisiológicas diversas y complejas, proporcionó un modelo ideal para investigar las numerosas funciones fisiológicas. La información funcional singular obtenida con las sustancias radiofarmacéuticas puede ser muy útil en el manejo de los pacientes con distintas enfermedades renales. Es posible detectar cambios fisiológicos incipientes, a menudo antes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La mayoría de las sustancias radiofarmacéuticas utilizadas en el pasado eran agentes marcados con yodo radiactivo, pero en el presente se utilizan muchos agentes marcados con Tc 99 m (^{99m}Tc) en el centellograma genitourinario. **Los radionúclidos disponibles en el presente pueden medir perfusión, morfología funcional (filtración glomerular y secreción tubular), excreción y morfología cortical.** La naturaleza funcional del centellograma renal llevó a que se utilice a menudo en distintas situaciones clínicas.

Los radionúclidos disponibles en el presente para el centellograma renal pueden dividirse de este modo (cuadro 5-3):

I. Agentes de filtración glomerular
   A. Ácido dietilenetriaminopentaacético con ^{99m}Tc (99mTc-DTPA) (solo filtración glomerular)
   B. Glucoheptonato de ^{99m}Tc (^{99m}Tc-GHA) (filtración glomerular y fijación cortical)

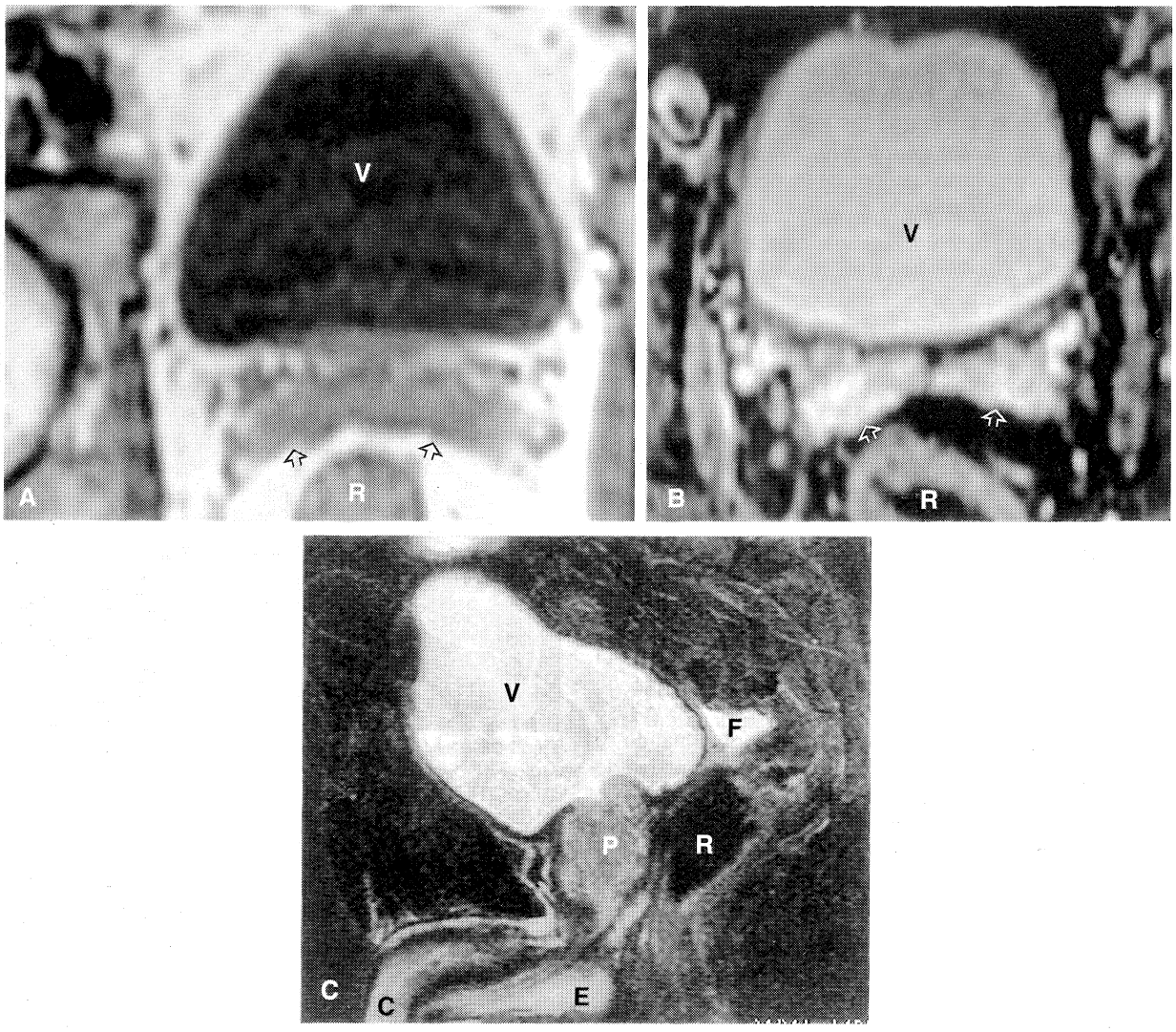


Fig. 5-29. Vejiga normal. **A** y **B.** Orina en la vejiga (V) tiene una señal hipointensa en la imagen axial de eco de espín ponderada en T_1 (**A**) y muy hiperintensa en la imagen de eco de espín rápido ponderada en T_2 (**B**). Las vesículas seminales (*flechas abiertas*) tienen una señal de intensidad intermedia en la imagen ponderada en T_1 y muy brillantes en la imagen ponderada en T_2. R, recto. **C.** La imagen axial de eco de espín rápido ponderada en T_2 sagital muestra la relación de la vejiga (V) con la próstata (P). Hay una cantidad mínima de líquido en el receso rectovesical (F). C, cuerpos cavernosos; R, recto; E, cuerpos esponjosos.

II. Agentes tubulares renales
   A. Mercaptoacetiltriglicina con ^{99m}Tc (^{99m}Tc-MAG3) (cierta filtración glomerular, más secreción tubular)
   B. Yodohipurato (OIH) con I131 o I123 (secreción tubular y filtración glomerular máximas)
III. Morfología cortical renal
   A. ^{99m}Tc-GHA
   B. Ácido dimercaptosuccínico con ^{99m}Tc (99mTc-DMSA)
IV. Agentes diversos
   A. Citrato de galio Ga 67
   B. Pertecnectato con ^{99m}Tc (^{99m}Tc-TcO_4)
V. Agentes para evaluación del trasplante renal
   A. ^{99m}Tc-MAG3
   B. ^{99m}Tc-DTPA
   C. ^{131}I-OIH
   D. ^{123}I-OIH

Elección de la sustancia radiofarmacéutica renal

Hay muchos trastornos en los que el flujo sanguíneo renal es normal o está ligeramente disminuido y, no obstante, la función renal está alterada en grado significativo. **Es importante diferenciar entre un problema hemodinámico renal y el que afecta al parénquima renal. Varios agentes renales son útiles para determinar el flujo sanguíneo. Sin embargo, el de elección depende de la función fisiológica que se desea evaluar.** Por ejemplo, el ^{99m}Tc-DTPA es útil para obtener imágenes del flujo sanguíneo, y debido a su filtración glomerular predominante, es útil para la cuantificación del IFG (índice de filtrado glomerular). Hay muchos métodos basados en cámaras y muestreo sanguíneo para determinar el IFG. Sin embargo, un análisis detallado de ellos se encuentra más allá del alcance de este capítulo.



Fig. 5-30. RM de la próstata y las vesículas seminales normales. **A.** En las imágenes axiales ponderadas en T_1, la próstata (*flecha sólida*) aparece como una estructura hipointensa homogénea al contrario de la grasa periprostática. El músculo puborrectal está indicado con *flechas abiertas*. V, vejiga urinaria; R, recto. **B.** En una vista cefálica a **A**, el par de vesículas seminales (*flechas*) aparece como una estructura de tejido blando con forma característica en corbata de lazo y están bien demarcadas por el plano de grasa circundante. Las luces de las vesículas seminales aparecen muy hiperintensas en las imágenes ponderadas en T_1 (no se muestran). V, vejiga urinaria; R, recto. **C.** Una imagen axial de eco de espín ponderada en T_2 correspondiente a **A** pone en evidencia la anatomía zonal normal de la próstata con una zona periférica (p) hiperintensa y una glándula central (c) de señal de intensidad intermedia. El puborrectal está indicado con flechas. V, vejiga urinaria; R, recto.

En los pacientes que tienen disfunción renal grave, los agentes tubulares como ^{99m}Tc-MAG3 y ^{131}I-OIH suelen permitir una mejor visualización del riñón y, por lo tanto, son preferidos sobre los glomerulares. Por lo general, está indicado el centellograma renal en la evaluación de la perfusión, la función o el drenaje renal, o para descartar obstrucción.

Evaluación de la perfusión renal

La mayoría de los agentes de las tres primeras categorías señaladas puede utilizarse para evaluar la perfusión renal. La inyección IV de un agente de perfusión ideal permite la rápida visualización de la aorta abdominal, los vasos ilíacos y los riñones. El mecanismo de manipula-

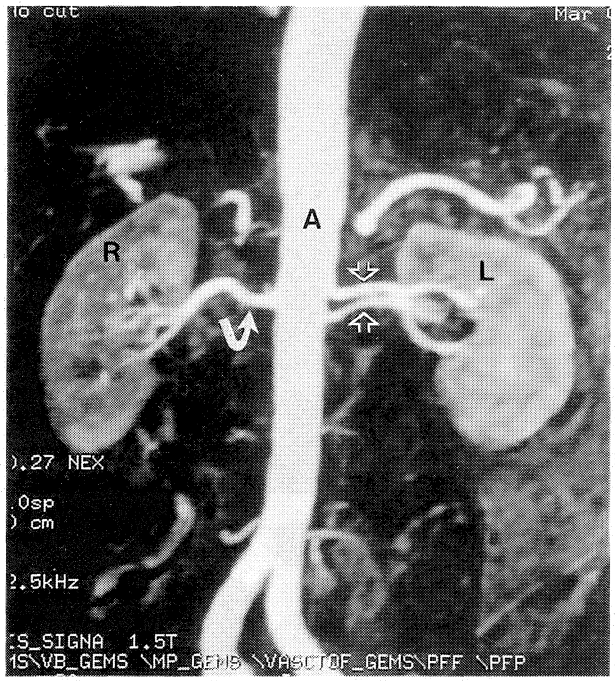


Fig. 5-31. Angiorresonancia magnética con contraste de las venas renales. Una exhibición tridimensional en proyección de intensidad máxima muestra dos arterias renales izquierdas (*flechas abiertas*) que nacen de la aorta (A). Se presenta una arteria renal derecha única normal (*flecha curva*). Esta imagen se generó a partir de imágenes coronales de fuente de eco de gradiente alteradas rápidas después de la inyección IV del agente de contraste gadolinio en una estación de trabajo. R, riñón derecho; L, riñón izquierdo.

ción de cada uno de los radiomarcadores determina cuáles son óptimos para el análisis cuantitativo. Un agente marcado con ^{99m}Tc que se extraiga en grado mínimo en el primer paso es ideal para el estudio de perfusión. Por ejemplo, el tiempo de tránsito rápido del ^{99m}Tc-DTPA a través del riñón permite un pico renal agudo y una eliminación rápida. El ^{99m}Tc-DTPA se maneja en forma adecuada en el glomérulo hasta un máximo de la "fracción de filtración" (20% de cada paso). La llegada aguda y rápida del bolo al riñón indica una buena perfusión en términos cuantitativos. También pueden utilizarse los datos cuantitativos para evaluar la perfusión y cuantificar el IFG, así como para el seguimiento de los aloinjertos renales. La retención relativamente baja por paso (20%) lo convierte en un agente ideal para los estudios de perfusión cuantitativos comparado con los agentes tubulares muy retenidos, por ejemplo, ^{99m}Tc-MAG3.

Evaluación de la función renal

Todos los agentes de las tres primeras categorías señaladas pueden utilizarse también para estudiar la función renal, según la función seleccionada. El manejo y la excreción de todo radiomarcador renal depende de muchos factores, entre los que se incluyen la polaridad del compuesto, su peso molecular, la fijación a las proteínas y la condición funcional de los riñones. Los marcadores renales son inertes en su mayor parte y la excreción está influida por el peso molecular; por ejemplo, si éste es inferior a 300 y el marcador tiene alta polaridad, aumentaría la excreción renal (Kim y col., 1996).

Cuadro 5-3. *Sustancias radiofarmacéuticas comunes*

Sustancia radiofarmacéutica	*Dosis*
^{99m}Tc-MAG3	Adulto: 185-370 MBq (5-10 mCi) Pediátrica: 100-150 µCi/kg, mínimo 1 mCi
^{99m}Tc-DMSA	Adulto: 74-185 MBq (2-5 mCi) Pediátrica: 50 µCi/kg, mínimo 600 µCi
^{99m}Tc-GHA	Adulto: 370-555 MBq (10-15 mCi) Pediátrica: 200 µCi/kg, mínimo 1 mCi
^{99m}Tc-DTPA	Adulto: 185-740 MBq (5-20 mCi) Pediátrica: 200 µCi/kg, mínimo 2 mCi
^{131}I-OIH	Adulto: 1,85-11,1 MBq (50-300 µCi) Pediátrica: 3,0 µCi/kg, mínimo 50 µCi
^{123}I-OIH	Adulto: 18,5-37 MBq (0,5-1,0 mCi) Pediátrica: 10 µCi/kg, mínimo 120 µCi

DSMA, ácido dimercaptosuccínico de Tc 99m;
DTPA, ácido dietilenetriaminopentaacético de Tc 99m;
GHA, glucoheptonato de Tc 99m;
MAG3, mercaptoacetiltriglicina de Tc 99m;
^{123}I-OIH, ortoyodohipurato de I 123;
^{131}I-OIH, ortoyodohipurato de I 131.

Además, las características ideales de un agente para determinar función renal serían:

1. La capacidad para la distribución rápida del marcador en todo el riñón
2. Alta actividad blanco a fondo
3. Excreción relativamente rápida
4. Ninguna otra vía de excreción

La última explicación analiza las diferencias en el manejo de las distintas sustancias radiofarmacéuticas disponibles para el centellograma renal. La elección debe ser compatible con lo que se desea medir o evaluar.

Evaluación del drenaje

Los mismos agentes que se utilizan para la perfusión o la función pueden emplearse para evaluar el drenaje de los riñones a través del sistema colector con ayuda de diuréticos, como se analizará más adelante al evaluar sustancias radiofarmacéuticas específicas.

Agentes para filtración glomerular

Estas sustancias radiofarmacéuticas se eliminan en mayor medida por filtración glomerular y no se absorben ni secretan por los túbulos renales. Un agente glomerular puro se asemejaría a la inulina y no tendría unión a las proteínas. Hay una filtración glomerular del 20% de ^{99m}Tc-DTPA desde la sangre en cada paso –lo que representa la fracción de filtración–. La unión ligera a las proteínas (5 al 10%) observada con ^{99m}Tc-DTPA produce una variación leve en el IFG cuando se compara con inulina. Sin embargo, este grado leve de unión a las proteínas no afecta el uso de rutina de este agente en el centellograma y en las mediciones del IFG. El ^{99m}Tc-DTPA es el isótopo más utilizado para determinar IFG y el inter-

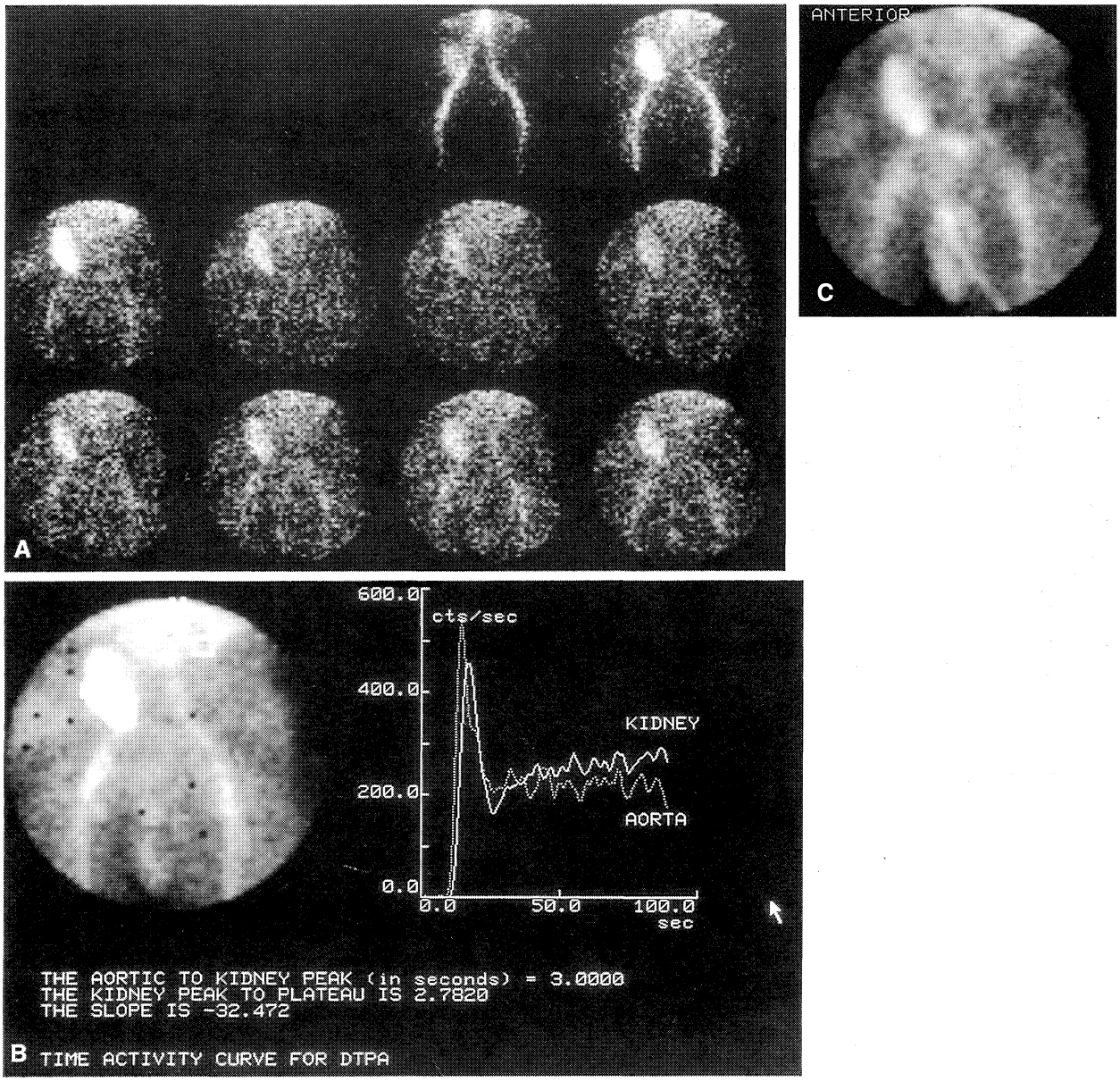


Fig. 5-32. Imágenes con ácido dietilenetriaminopentaacético con tecnecio 99m (^{99m}Tc-DTPA). **A.** Este estudio de perfusión con ^{99m}Tc-DTPA muestra un buen bolo aórtico y el pico rápido de actividad en el riñón trasplantado en la hemipelvis derecha. El patrón de imágenes y la curva de perfusión son similares a los observados con la evaluación del riñón nativo. Obsérvese el lavado rápido del bolo del marcador del riñón, lo que refleja un tiempo de tránsito normal. **B.** Curva de tiempo de perfusión-actividad que muestra un pico agudo en las curvas de actividad aórtica y renal (kidney). El tiempo desde el pico aórtico hasta el pico renal (3 segundos) puede calcularse a partir del eje *x*. El tiempo desde el pico renal hasta la meseta es 2,782 segundos. El cociente entre la actividad renal pico y la actividad en su meseta puede determinarse a partir del eje *y*. Se puede calcular un puntaje de perfusión a partir de la combinación de los dos. **C.** La imagen estática intermedia del aloinjerto renal muestra un parénquima renal de funcionamiento normal. Esta imagen es útil para determinar la presencia de una colección líquida (p. ej., hematoma, linfocele, urinoma) adyacente al trasplante. Hay un catéter de Foley colocado.

valo normal está entre 100 y 120 mL/min. Otros agentes que se utilizaron para determinar IFG son los siguientes:

Diatrizoato I 125
Yotalamato I 125
Vitamina B_{15} Co 57
Edetato de cromo Cr 51
Indio In 111 DTPA
Iterbio Yb 16 DTPA
Inulina C 14 o H3

Ácido dietilenetriaminopentaacético con tecnecio 99m

El más importante de estos agentes para obtener imágenes clínicas es el ^{99m}Tc-DTPA (fig. 5-32). El 90% de la dosis inyectada se excreta dentro de las 24 horas. Debido a la dosis relativamente grande (15 a 20 mCi) se puede evaluar en forma excelente el flujo renal, la función parenquimatosa renal, así como los uréteres y la vejiga. El parénquima renal se puede observar durante la fase tisu-

lar (nefrograma) y el sistema colector puede analizarse en busca de uropatía obstructiva después de aumentar los diuréticos. Aunque el ^{99m}Tc es un buen agente para medir la perfusión y calcular el IFG, es menos útil para detectar anomalías corticales porque tiene una eficiencia de extracción relativamente baja (20%) (Campbell y Powers, 1996).

Aunque algunos departamentos de medicina nuclear prefieren el ^{99m}Tc-DTPA al ^{99m}Tc-MAG3, la ventaja principal del primero es la evaluación del paciente con trasplante renal. Mediante determinación o cuantificación de la perfusión renal del aloinjerto, o ambos, pueden diferenciarse distintas anomalías, como rechazo, trombosis vascular o una mala anastomosis vascular de los problemas como necrosis tubular aguda, en la que por lo general se observa un flujo relativamente normal. Se inyecta ^{99m}Tc-DTPA en bolo de 15 a 20 mCi por vía intravenosa. Se presentan las curvas de flujo y los renogramas normales (véase fig. 5-32). El ^{99m}Tc-DTPA tiene excelentes propiedades de imágenes, pero debido a su baja eficacia de extracción, el cociente blanco-fondo puede ser bajo, lo que lo hace menos útil en los pacientes con reducción de la función renal (Dubovsky y Russell, 1991).

La filtración glomerular pico se produce 3 a 4 minutos después de la inyección con una función normal, el ^{99m}Tc-DTPA tiene una fracción de extracción del primer paso del 20% (Thrall y Zeisman, 1995). La actividad del marcador se observa al inicio en el parénquima, y la actividad del sistema colector suele observarse dentro de los 5 minutos. Por lo general la actividad vesical se observa a los 10 minutos. El $T_{1/2}$ para la eliminación es de alrededor de 15 a 20 minutos, similar al del ^{99m}Tc-MAG3. Se deben tomar precauciones en no utilizar una sustancia radiofarmacéutica vieja (> 6 horas después de la preparación) porque esto altera la forma en que la maneja el riñón. La pared vesical y el riñón reciben la dosis máxima de radiación en 0,35 y 0,014 rem/mCi, respectivamente.

Glucoheptonato de tecnecio 99m

El ^{99m}Tc-GHA es un agente manejado en mayor medida por filtración glomerular (80 al 90%) y el resto por secreción tubular (fig. 5-33). Algo del marcador manejado por secreción tubular se fija a las células del túbulo contorneado proximal. Esto permite evaluar la integridad cortical. Alrededor del 6,9% del ^{99m}Tc-GHA está ligado a proteínas 5 minutos después de la inyección; esto disminuye hasta el 2,4% a los 20 minutos. Lee y Blaufox (1985) comunican que la cuantificación de la captación de ^{99m}Tc-GHA y ^{99m}Tc-DMSA miden funciones diferentes. Por ejemplo, el desequilibrio ácido-base altera en grado significativo la manipulación y la acumulación de ^{99m}Tc-DMSA pero no tiene efecto alguno sobre el ^{99m}Tc-GHA. Por lo tanto, en las enfermedades que afectan los túbulos proximales, pueden observarse resultados discordantes (Lee y Blaufox, 1985).

Debido a la gran proporción de marcador manejado mediante filtración glomerular, algunas instituciones prefieren esta sustancia radiofarmacéutica sobre el ^{99m}Tc-DTPA, porque permite evaluar la morfología cortical. El ^{99m}Tc-GHA también puede utilizarse para el cálculo aproximado del IFG y da por resultado valores similares a los del ^{99m}Tc-DTPA. En ocasiones se puede observar excreción biliar. La pared vesical y los riñones reciben la dosis máxima de radiación en 0,8 y 0,17 rem/mCi, respectivamente.

Agentes tubulares renales

La depuración de los agentes que se extraen casi por completo de la sangre renal puede utilizarse para determinar el flujo plasmático renal. La dificultad para hallar un agente que se elimine por completo en un solo paso condujo a los nefrólogos a adoptar un flujo plasmático renal efectivo. Ningún agente satisface el requerimiento de la extracción completa. Históricamente, el ácido *para*aminohipúrico (PAH) fue el "patrón oro", ya que se elimina por el riñón en un 80% por secreción tubular y en un 20% por filtración glomerular. Las dificultades de marcación con PAH condujeron a la marcación satisfactoria del ortoyodohipurato (OIH), que tiene características similares. Se utilizaron tanto ^{123}I como ^{131}I en la marcación del OIH, y debido al bajo flujo de fotones, no son apropiados para obtener imágenes del flujo, pero pueden utilizarse para calcular el flujo plasmático renal efectivo. La extracción de PAH y OIH es aceptable en el 85 al 90% (Nordyke y col., 1960).

Mercaptoacetiltriglicina con tecnecio Tc 99m

Una experiencia positiva con otras sustancias radiofarmacéuticas marcadas con ^{99m}Tc condujo al descubrimiento de un agente tubular marcado con ^{99m}Tc, ^{99m}Tc-MAG3, que se introdujo en 1986 como reemplazo para OIH (fig. 5-34). **No es un análogo verdadero del OIH debido a su mayor fijación proteica y su depuración plasmática más lenta. Como este agente está marcado con ^{99m}Tc, es apropiado para obtener imágenes de flujo. Como se elimina en mayor medida por secreción tubular, puede utilizarse para medir el flujo plasmático renal.** Se comunicó que los valores normales para esta depuración son de unos 250 a 350 mL/min. La fijación a las proteínas plasmáticas de ^{99m}Tc-MAG3 es mayor que la de OIH (90% versus 70%). Además, la captación por los eritrocitos es más baja en un 5% versus un 15% para el OIH. Estos factores, sumados a la pequeña cantidad de marcador manejado por medio de filtración glomerular, producen un valor más bajo para la depuración comparada con el OIH. Taylor y col. (1987) calcularon que el cociente ^{99m}Tc-MAG3/OIH era de 0,67, lo que permitió un índice de función nuevo, la *depuración de MAG3*. Esto también se denominó *tasa de extracción tubular.* Cuando se corrigen los valores de la depuración de MAG3 por una constante de proporcionalidad, 0,563, hay una buena correlación con la determinación del flujo plasmático renal efectivo mediante OIH (Tauxe y col., 1982; Bubeck y col., 1987).

MAG3 también puede utilizarse para evaluar la función excretoria renal. En los individuos sanos con función renal normal, ^{99m}Tc-MAG3 se elimina con rapidez de la sangre. El $T_{1/2}$ para la eliminación es de alre-

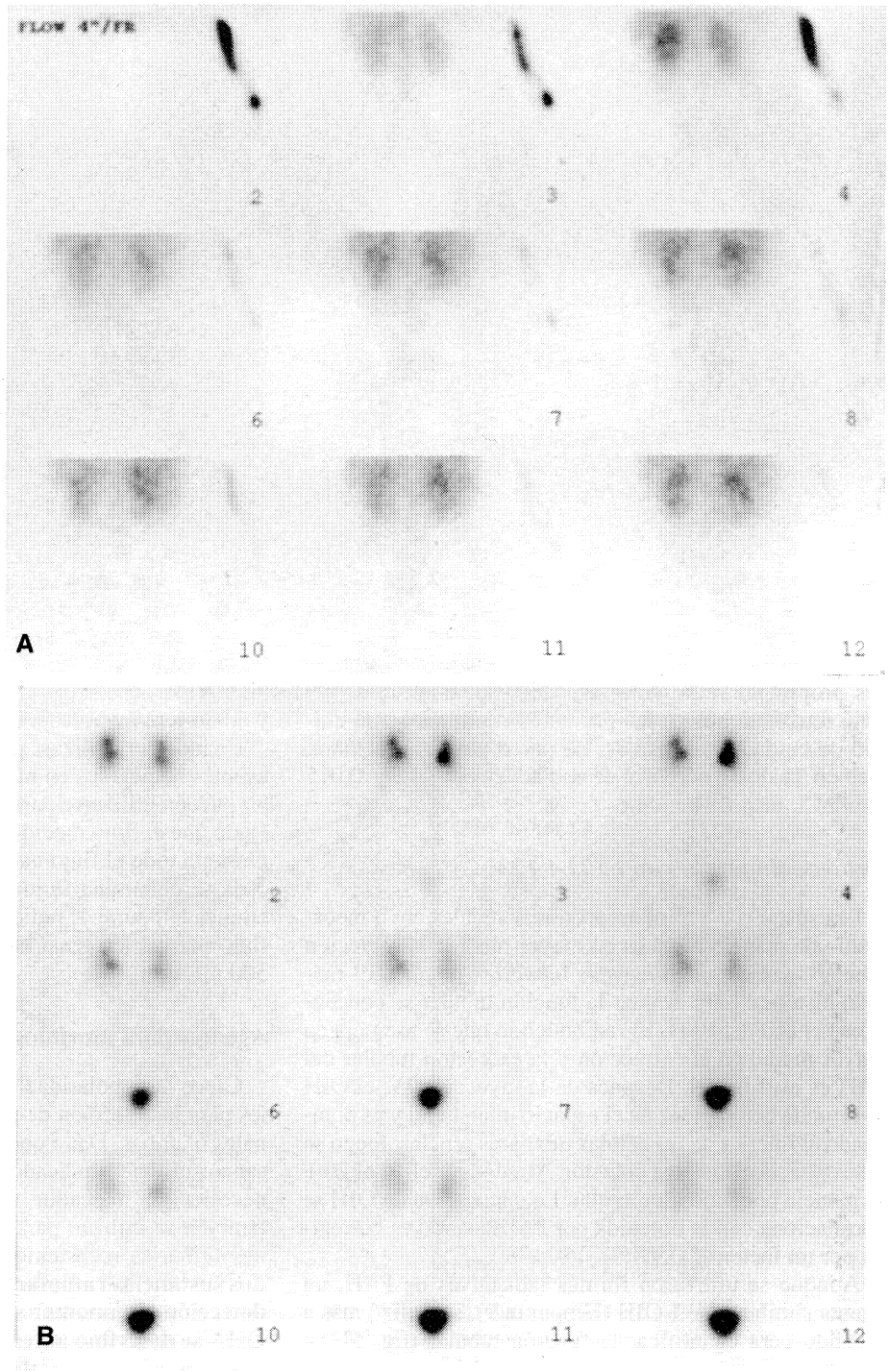
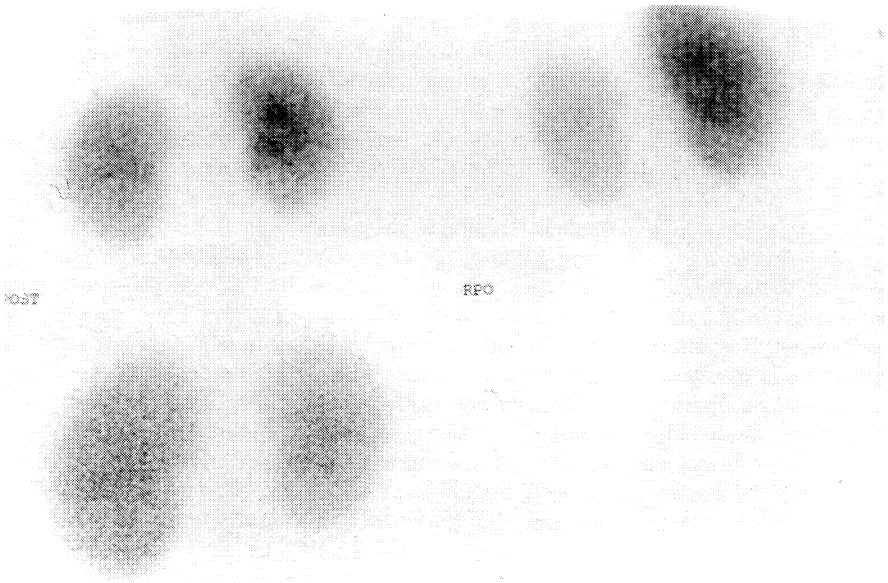


Fig. 5-33. Imágenes con glucoheptonato de tecnecio 99m (^{99m}Tc-GHA). **A.** El estudio de flujo sanguíneo renal mediante ^{99m}Tc-GHA demuestra un pico rápido en el parénquima renal seguido por una retención parcial de actividad en los riñones. El momento oportuno para cada marco es de 4 segundos. **B.** Imágenes funcionales dinámicas que muestran una captación rápida de ^{99m}Tc-GHA por el riñón y un buen drenaje. El momento oportuno para cada marco es de 3 minutos. Se puede utilizar el ^{99m}Tc-GHA para imágenes de perfusión (**A**), función (**B**) y corticales (**C**).

(Continúa)

dedor de 17 minutos; el 90% del marcador se excreta en la vejiga 3 horas después de la inyección. Al evaluar la cantidad de marcador excretado a los 30 minutos o al comparar el valor del recuento a los 20 minutos con el valor pico (índice de retención cortical), es posible cuantificar la función excretora renal. El índice de retención cortical renal suele ser inferior a 0,3, y las alteraciones en la función parenquimatosa renal o la retención en los sistemas colectores puede hacer que este valor aumente. La excreción a los 30 minutos tanto de ^{99m}Tc-MAG3 como de ^{131}I-OIH es de cerca del 70% (Taylor y col., 1986). Otro método para cuantificar la función es el índice excretorio, que es el cociente de la actividad que aparece en la orina con la que desaparece de la sangre. Un valor normal es 1, y los valores bajos reflejan la actividad cortical retenida o la actividad pelviana. Como hay cierta eliminación del marcador a través del hígado, a menudo se observa actividad de la vesícula biliar e intestinal si se extiende la obtención de las imágenes por más de 45 minutos. En nuestra institución, el ^{99m}Tc-MAG3 suele ser el agente de elección para las imágenes renales en adultos y niños. Se utiliza para todos los estudios que emplean in-



C

Fig. 5-33. (*Cont.*) **C.** Las imágenes ampliadas retardadas 3 horas después de la inyección no muestran anomalía focal alguna definida en la distribución de ^{99m}Tc-GHA que pueden sugerir una cicatriz cortical o una pielonefritis activa. Se trata de un estudio normal.

tervención farmacológica. Sus características de imágenes proporcionan la capacidad de realizar estudios del flujo renal anterior en los pacientes confinados a la unidad de cuidados intensivos. La pared vesical y el riñón reciben la dosis máxima de radiación en 0,44 y 0,015 rem/mCi, respectivamente.

Ortoyodohipurato con I 131-I 123

Las sustancias radiofarmacéuticas renales cuyo mecanismo de manejo renal es en mayor medida la secreción tubular se denominan *agentes tubulares renales*. El método histórico para evaluar la función tubular se concentró en el uso del PAH. El radionúclido que se asemeja en mayor medida a la extracción y la excreción tubular del PAH es el ^{131}I-OIH. Después de la inyección IV, el OIH se difunde con rapidez en el espacio intersticial y es bombeado al interior de las células tubulares renales; luego se mueve hacia el sistema colector. Alrededor del 10 al 20% se maneja por flujo glomerular. La depuración de OIH se correlaciona con la obtenida por PAH cuando es corregida por un factor de 0,91 (Taylor, 1980).

Aunque se utilizaron formas radiactivas de PAH, un agente similar, el ^{131}I-OIH (Hippuran®), se utilizó más a menudo para cuantificar la función tubular (fig. 5-35). Esto se suplantó mediante el uso del ^{123}I-Hippuran® y el ^{99m}Tc-MAG3. Cerca del 10 al 20% del ^{131}I-OIH se elimina por filtración glomerular y el resto por secreción tubular. La fracción de extracción es de alrededor del 70% con una $T_{1/2}$ de depuración rápido de 30 minutos (Campbell y Powers, 1996). Esto conduce a un buen cociente blanco-fondo. Sin embargo, las características físicas del ^{131}I limitan la cantidad que puede utilizarse, porque la dosis de radiación, sobre todo cuando se utiliza de forma seriada, puede ser alta. La introducción del ^{123}I-OIH mejoró tanto las características de las imágenes como la cantidad de marcador que puede inyectarse. La limitación de este isótopo es su costo y su corta vida de estante, lo que lo torna menos disponible. La pared vesical y los riñones reciben la dosis máxima de radiación en 4,8 y 0,056 rem/mCi, respectivamente.

Cuando se utilizan para cuantificar la función, los agentes manejados en mayor medida por secreción tubular pueden utilizarse para medir el flujo plasmático renal. Dado que el flujo medido por los agentes tubulares no representa todo el flujo hacia el riñón, la cantidad cuantificada se denomina flujo plasmático renal efectivo. Si se emplea Hippuran® radiomarcado, el intervalo normal de flujo plasmático renal efectivo es de alrededor de 400 a 500 mL/min.

Agentes para morfología cortical renal

Crece la popularidad de las imágenes corticales renales para la detección de pielonefritis activa, cicatrices renales o ambas. Dado que los síntomas clínicos no representan un buen indicador de una enfermedad activa, se necesita un marcador mejor. Las imágenes corticales también se utilizan para evaluar pacientes con infecciones urinarias recurrentes y reflujo vesicoureteral. **Hay dos sustancias radiofarmacéuticas disponibles para la detección de anomalías corticales renales. El ^{99m}Tc-GHA se describió antes y es útil para detectar anomalías corticales. Sin embargo, no es tan preciso como el ^{99m}Tc-DSMA, por lo tanto, suele reservarse para las ocasiones en que es posible que no se cuente con este último. Un problema cuando se utiliza ^{99m}Tc-GHA es que la actividad del sistema colector puede producir dificultades en la interpretación.** Con ambos agentes, se producen alteraciones responsables de una disminución en la actividad si existe una infección incipiente del parénquima renal. Es posible que esta reducción de la captación no se detecte mediante ecografía ni pielografía IV (Traisman y col., 1986). En esta situación los estudios de medicina nuclear tienen una alta sensibilidad pero carecen de especificidad.

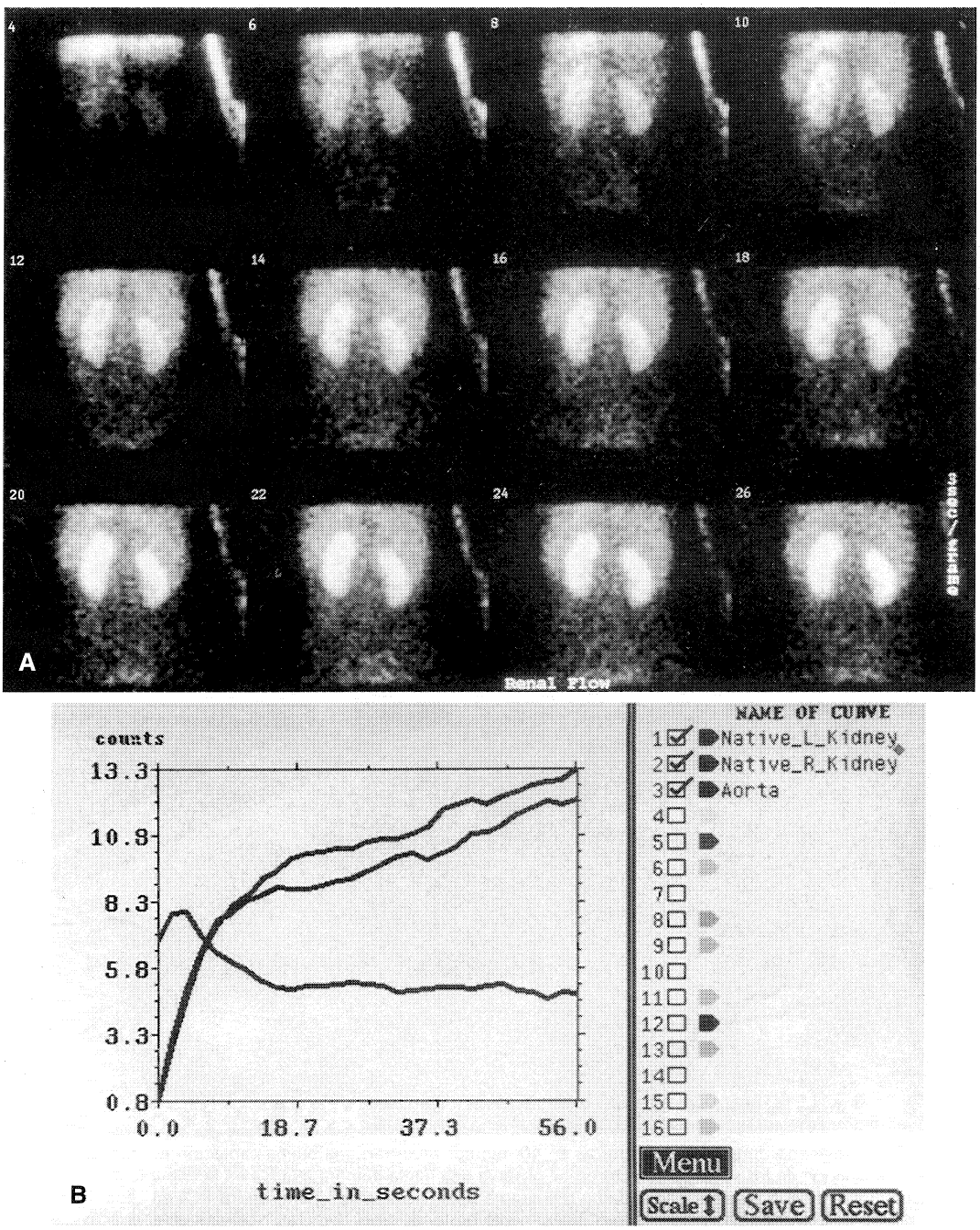
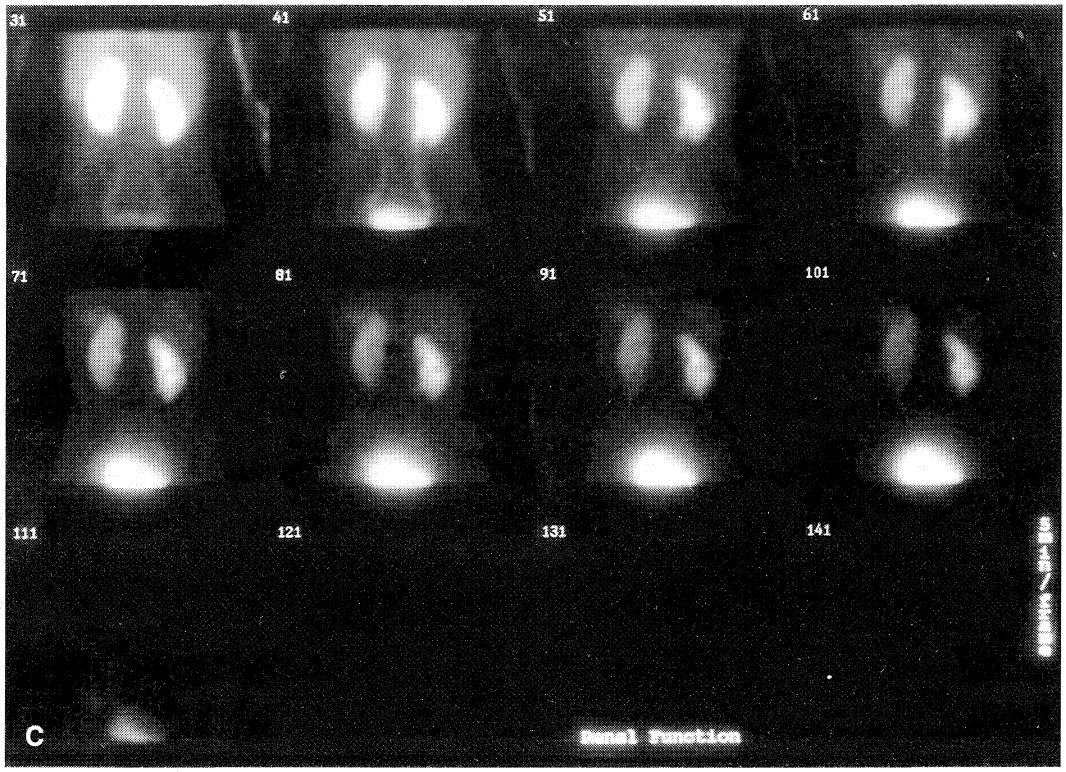


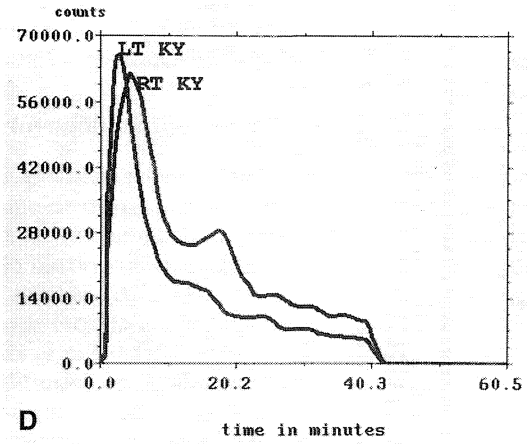
Fig. 5-34. Centellograma renal con mercaptoacetiltriglicina de tecnecio 99m (^{99m}Tc-MAG3). **A.** Imágenes de perfusión con ^{99m}Tc-MAG3 que muestran un flujo sanguíneo rápido hacia los riñones. Obsérvese que no hay pico temprano alguno de actividad, como sucede con el estudio de flujo con ^{99m}Tc-DTPA. Hay un incremento gradual de la radiactividad. Esto se debe a una mayor retención de MAG3. Cada marco es de 3 segundos. **B.** Curvas de tiempo de perfusión ("time in seconds") actividad que muestran un flujo en esencia simétrico hacia ambos riñones. Obsérvese la curva creciente típica de los estudios de flujo con ^{99m}Tc-MAG3, como se explican en **A**.

(Continúa)

Glucoheptonato de tecnecio 99m

El ^{99m}Tc-GHA se maneja en mayor medida por filtración glomerular (véase fig. 5-33). Además, hay captación de esta sustancia radiofarmacéutica en las células del túbulo proximal. Se puede evaluar la integridad de la corteza renal y pueden observarse defectos focales en presencia de lesiones ocupantes, cicatrices y pielonefritis aguda. El mecanismo de la disminución de la captación en presencia de pielonefritis aguda no está claro, pero puede ser similar al de captación del ^{99m}Tc-DSMA analizado más adelante. La sensibilidad del ^{99m}Tc-GHA es menor que la del ^{99m}Tc-DSMA, por lo que este agente se utiliza en general cuando el ^{99m}Tc-DSMA no se encuentra disponible debido a los problemas frecuentes de producción.





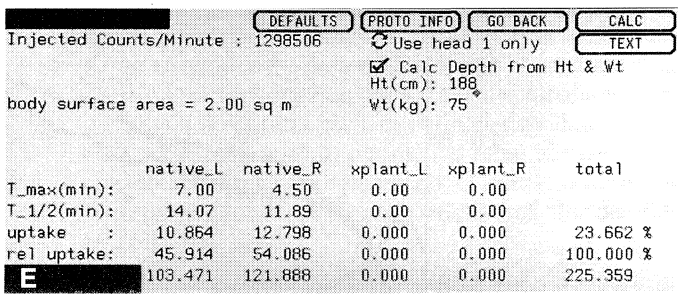


Fig. 5-34. (*Cont.*) **C.** Las imágenes funcionales dinámicas en 40 minutos muestran una buena captación del marcador por ambos riñones y una rápida visualización de los sistemas colectores. Se observa una ligera demora relativa en la depuración del riñón derecho. **D.** Curva tiempo de función ("time in minutes") actividad o renograma según se obtuvo a partir de los ROI en cada riñón. Este renograma muestra un pico rápido de actividad en ambos riñones, ligeramente posterior en el derecho. Normalmente, la actividad pico se produce entre los 3 y los 5 minutos para ^{99m}Tc-MAG3. La pendiente ascendente representa una combinación de perfusión y función tubular. La pendiente descendente representa el drenaje rápido de la actividad desde los riñones. El $T_{1/2}$ normal para el drenaje es menos de 17 minutos cuando se utiliza ^{99m}Tc-MAG3. **E.** Impresión de datos cuantitativos que muestra el tiempo hasta la actividad renal mínima; $T_{1/2}$ de contribución diferencial del renograma de los riñones izquierdo y derecho; y depuración de MAG3, que totaliza 225 mL/min en este caso.

Ácido dimercaptosuccínico de tecnecio 99m

El ^{99m}Tc-DSMA se excreta en la orina tanto por filtración glomerular (35%) como por secreción tubular (65%) (fig. 5-36). Por lo general este marcador se elimina dentro de los 10 minutos de su inyección, y el 12% de la dosis inyectada se retiene a la hora (Arnold y col., 1975). Al inicio había preocupación de que la dosis de radiación pudiera ser prohibitiva para los fines de barrido de rutina. Medido milicurie a milicurie, la dosimetría de la radiación es más alta que la de ^{99m}Tc-GHA. Sin embargo, la dosis del ^{99m}Tc-DSMA es solo un tercio de la del ^{99m}Tc-GHA. Esto sumado a que hay un porcentaje mayor de fijación cortical con ^{99m}Tc-DSMA convirtió a este agente en uno de elección para las imágenes corticales renales (Majd y Rushton, 1992). El ^{99m}Tc-DSMA se capta en las células del túbulo contorneado proximal

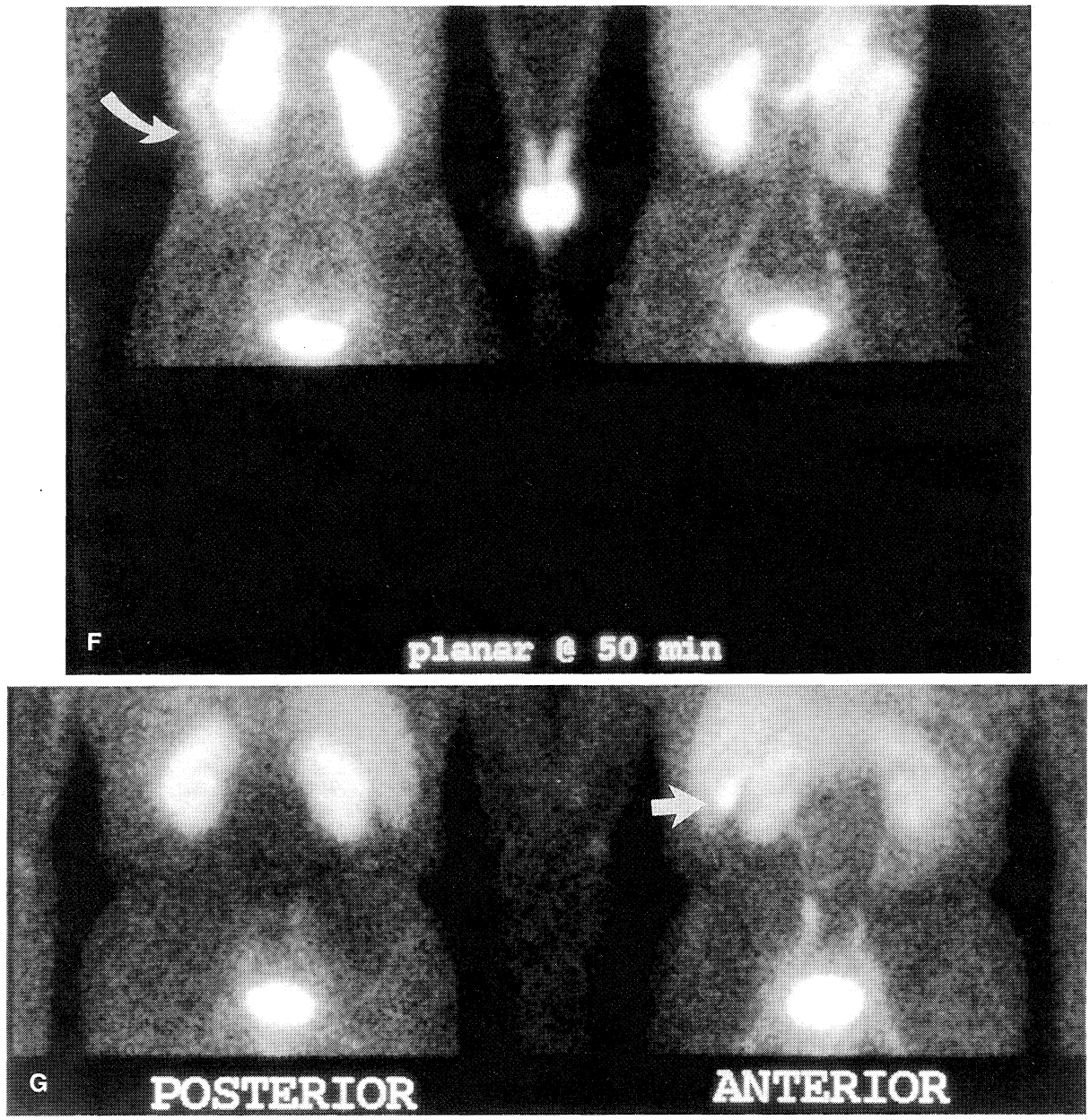


Fig. 5-34. (*Cont.*) **F y G.** Las imágenes estáticas tardías en las proyecciones posterior y anterior muestran la actividad de la vesícula biliar (*flecha* en **F**) y la actividad intestinal (*flecha* en **G**), que refleja el modo normal de excreción de ^{99m}Tc-MAG3. En particular, la actividad de la vesícula biliar puede producir una interpretación falsa positiva cuando cubre a la actividad del sistema colector renal. La actividad hepática es variable y tiende a ser más pronunciada en los niños o en la insuficiencia renal.

y la primera parte del asa de Henle. Ciertos estados patológicos, como pielonefritis aguda, toxicidad tubular e isquemia renal, pueden producir una alteración metabólica en el transporte de ^{99m}Tc-DSMA a través de la membrana de las células tubulares, lo que conduce a focos de menor actividad en las regiones de enfermedad activa (Verboven y col., 1990). Los riñones y la vejiga reciben la carga máxima de radiación en 0,62 y 0,28 rem/mCi, respectivamente. Aunque la dosis para la vejiga es comparable con los de otros agentes, la dosis para el riñón es más alta.

Otros agentes

Citrato de galio 67

El citrato de ^{67}Ga es una sustancia radiofarmacéutica utilizada en mayor medida para la detección de infección y estadificar ciertos tumores, como el linfoma. Durante las primeras 24 horas después de la inyección alrededor del 10 al 25% se excreta en la orina; por ende, es normal visualizar los riñones en las imágenes a las 24 horas. Por lo tanto, para evaluar la presencia de infec-

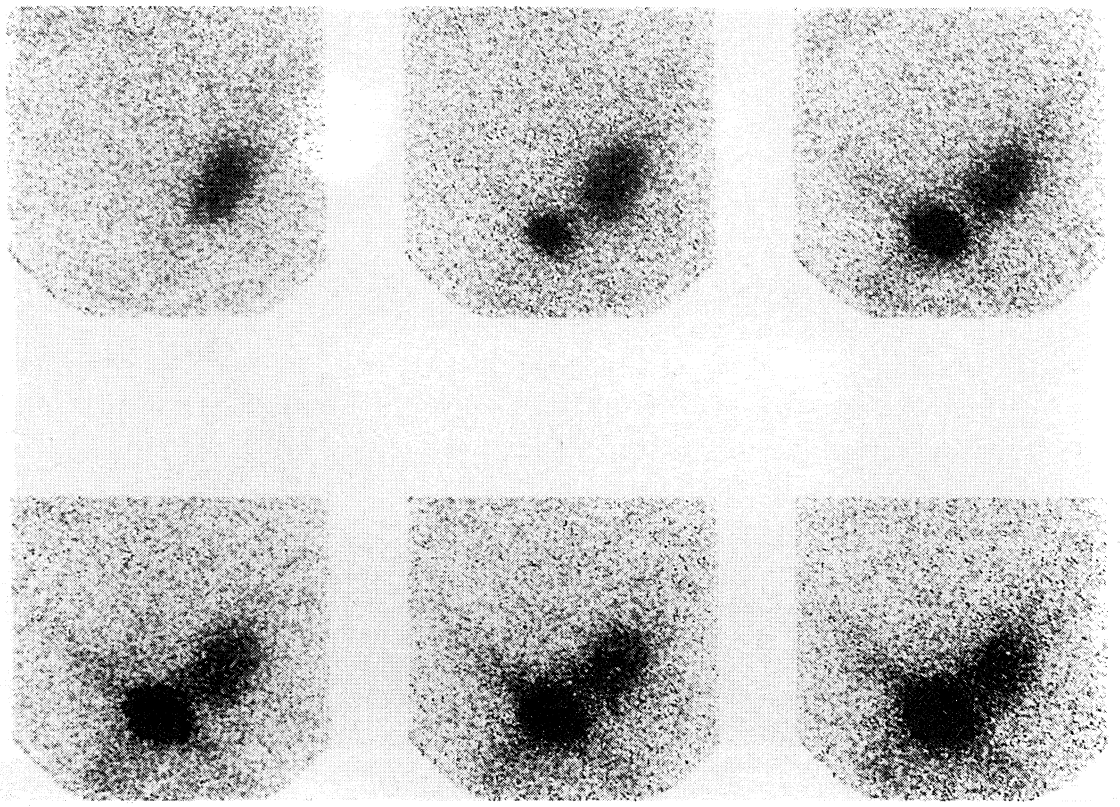


Fig. 5-35. Un centellograma con ortoyodohipurato con yodo 131 (^{131}I-OIH) en un paciente con un trasplante renal. Hay una visualización rápida de la actividad vesical en el segundo marco. Obsérvese la resolución anatómica escasa y el artificio en "estrella" debido a la energía elevada del ^{131}I. En la actualidad este tipo de "^{131}I-Hippuran®" se utiliza pocas veces debido a las malas características de las imágenes. El ^{99m}Tc-DTPA lo ha reemplazado con eficacia para la perfusión y la función glomerular, y el ^{99m}Tc-MAG3 se utiliza para la función cortical.

ción, como pielonefritis, o nefritis intersticial inducida por fármacos, es necesario diferir la obtención de las imágenes hasta 48 horas después de la inyección. Se inyecta por vía intravenosa una dosis de 5 mCi. El ^{67}Ga se acumula en las regiones de infección por distintos mecanismos, como el depósito de proteínas inflamatorias y lisosomas en los linfocitos. La infección focal se detecta mejor en riñones nativos y trasplantados mediante tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). La nefritis intersticial y otros trastornos del parénquima renal pueden captar grados variados de galio, y la intensidad de la localización renal del citrato de ^{67}Ga a las 48 horas se utiliza en el diagnóstico de estos trastornos.

Pertecnetato con Tc99m

Este radiomarcador no se utiliza para obtener imágenes funcionales del riñón. Sin embargo, es útil para determinar la perfusión de los riñones nativos o trasplantados. Puede emplearse para determinar la integridad vascular del contenido escrotal, como en la torsión testicular y en el estudio del varicocele. Cuando este marcador se instila en la vejiga puede utilizarse para rastrear el reflujo vesicoureteral, sobre todo en el seguimiento del tratamiento de este trastorno.

ANGIOGRAFÍA

El papel de la angiografía en la evaluación urológica cambió mucho con los años. En el pasado se empleaba a menudo para evaluar las masas renales. La angiografía proporcionaba información sobre la vascularización de la lesión y ayudaba a estadificar el carcinoma de células renales. **En la actualidad la TC, la RM y la ecografía suplantaron a la angiografía para la mayoría de las indicaciones diagnósticas, y proporcionan información equivalente y a veces mayor con una morbilidad y un riesgo mucho menores.** En el presente la mayoría de las angiografías se realiza en asociación con procedimientos intervencionistas como angioplastia, embolización, trombólisis, colocación de tutores vasculares y establecimiento de un acceso vascular. También se utiliza para evaluar la anatomía vascular renal y extrarrenal antes de procedimientos quirúrgicos seleccionados, como cirugía en donantes de riñón y antes de las nefrectomías parciales endoscópicas.

Técnica

El acceso al sistema arterial se realiza con mayor frecuencia mediante cateterismo transfemoral percutáneo. La técnica de Seldinger permite manipular un alambre guía y un catéter hasta el sitio blanco. Los sitios de acce-

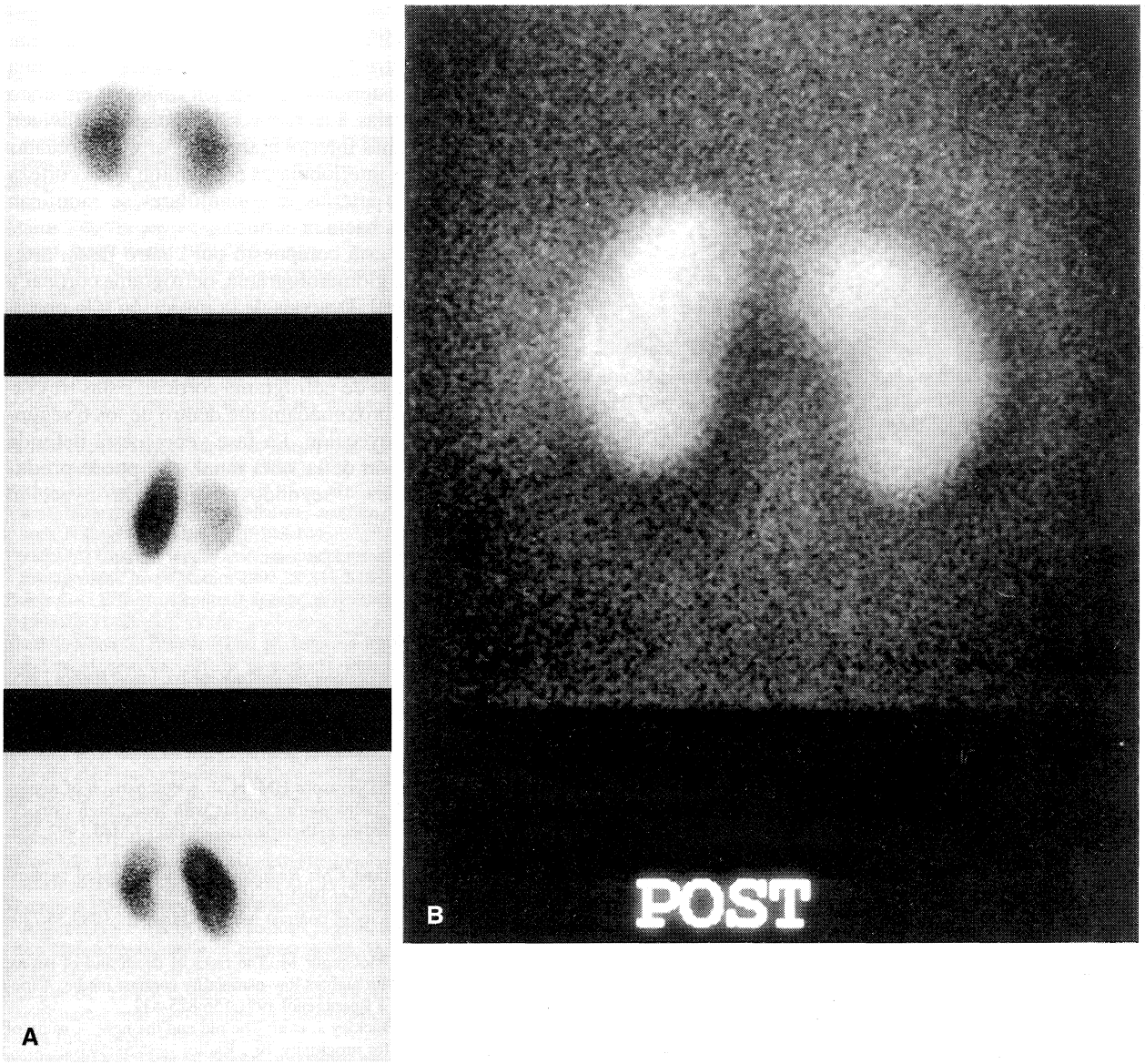


Fig. 5-36. Imágenes tardías con ácido 2,3-dimercaptosuccínico con tecnecio 99m (^{99m}Tc-DSMA) en un lactante en el que se sospecha pielonefritis aguda. Las imágenes muestran una buena captación cortical sin indicios de pielonefritis aguda ni cicatrices corticales. **A.** Los defectos corticales focales o la menor actividad representarían una cicatriz o inflamación respectivamente. **B.** Imagen ampliada de **A**.

so alternativo son las arterias braquial y axilar, y directamente en la aorta mediante un abordaje translumbar. La angiografía se realiza bajo videorradioscopia. La angiografía digital por sustracción se obtiene al tomar imágenes videoarteriográficas a partir de las imágenes preliminares sin opacificación vascular (fig. 5-37). La manipulación computarizada de las imágenes digitalizadas proporciona una buena resolución del contraste con cantidades mínimas de sustancia de contraste.

La angiografía se asocia con riesgos menores como dolor y hematomas en la ingle en el sitio de punción. Además, las complicaciones más graves son lesiones de los vasos, incluidos hematomas, desgarros, seudoaneurismas, disección y trombosis (Lang, 1963; Silverman y Wexler, 1976; Sigstedt y Lunderquist, 1978). Estos riesgos están aumentados en los pacientes con enfermedad vascular periférica arterioesclerótica. **Las reacciones alérgicas son infrecuentes durante las inyecciones arteriales. Más aún, el uso de sustancias de contraste de baja osmolaridad no iónicas redujo su incidencia 6 a 10 veces.** En los pacientes que tienen antecedentes de reacciones a los medios de contraste, una precaución prudente es la profilaxis con prednisona. La insuficiencia renal aguda es otra complicación de la angiografía (Cochran y col., 1983). La deshidratación y la diabetes mellitus parecen factores de riesgo asociados. Si está indicada la angiografía, el riesgo de nefrotoxicidad puede minimizarse mediante hidratación y uso prudente de medios de contraste de baja osmolaridad.

Indicaciones

Las indicaciones primarias para la angiografía son como intervenciones terapéuticas. Sin embargo, la in-

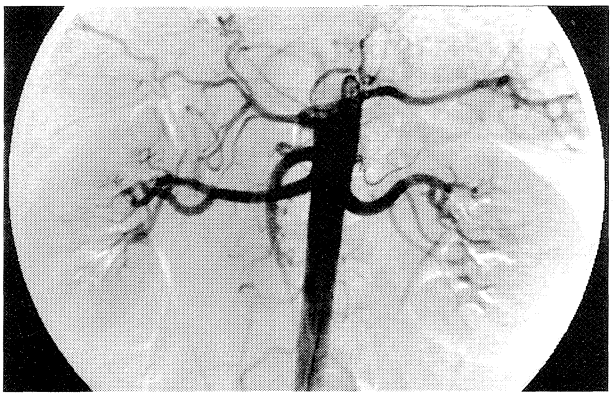


Fig. 5-37. Arteriografía renal. Es un aortograma por sustracción digital normal en un paciente que se somete a una evaluación para una nefrectomía como donante.

vestigación y el manejo de la hipertensión renovascular aún dependen de la angiografía (Scott y col., 1983). Esta modalidad permite identificar y definir la estenosis o la oclusión de la arteria renal secundarias a ateroesclerosis, displasia fibromuscular (Hunt y col., 1962) o arteritis (Chuang y Ernst, 1985). Además, es útil para evaluar casos seleccionados de traumatismo en el riñón y la pelvis, como hemorragia arterial y comunicación arteriovenosa, y en el diagnóstico de trombosis arteriales y venosas. La angiografía renal aún es el estudio de elección para dilucidar la anatomía renal cuando otras modalidades no resultan diagnósticas. Los desarrollos con la angiografía tridimensional mediante angiorresonancia magnética, angiografía por TC y ecografía tridimensional disminuyen el papel de la angiografía convencional.

Anatomía

La angiografía renal está compuesta por tres fases: arterial, nefrogénica y venosa. Se inyecta sustancia de contraste en la aorta o en forma selectiva en la arteria renal. Las arterias renales se originan en la aorta en el nivel de L1-L3 (véase fig. 5-37). La arteria renal derecha es ligeramente más cefálica que la izquierda. La arteria renal principal varía entre 4 y 10 mm, y se divide en una rama anterior y otra posterior. Éstas suelen dividirse en cinco arterias segmentarias. Las ramas segmentarias se dividen en numerosas ramas interlobulares. Las arterias arcuatas se originan en las interlobulares en la unión de la corteza y la médula. Las arterias interlobulillares se ramifican desde las arcuatas hacia la corteza.

El nefrograma está compuesto por cuatro fases: arteriografía cortical, glomerulograma, nefrograma cortical y nefrograma general. Después de la inyección y la opacificación de la arteriografía cortical, el llenado glomerular produce un nefrograma de aspecto granular (fig. 5-38). A esto le sigue la fase de nefrograma cortical. Estas tres fases se producen aproximadamente dentro de los 6 segundos luego de la inyección. La fase venosa está definida por la opacificación de la vena renal, que puede producirse dentro de los 4 segundos luego de la inyección (Boijsen, 1983).

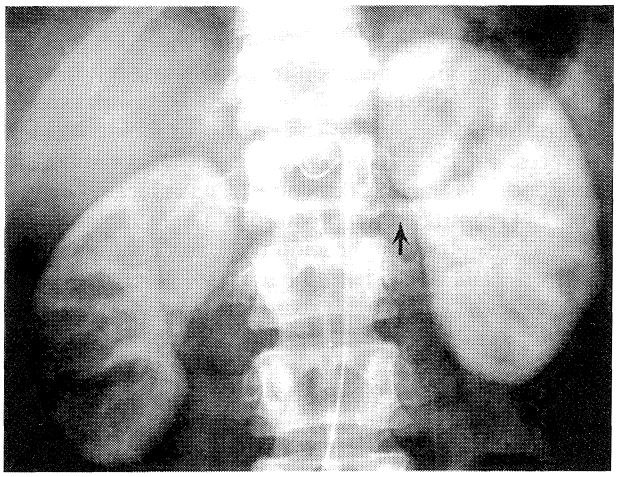


Fig. 5-38. Angiografía. Fase de nefrograma. Se trata de una fase nefrográfica normal de la arteriografía de un donante. La vena renal izquierda se encuentra débilmente opacificada (*flecha*).

BIBLIOGRAFÍA

Urograma excretor

Almen T: Development of nonionic contrast media. Invest Radiol 1985; 20(Suppl):52-59.

Barrett BJ, Carlisle EJ: Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high and low osmolality iodinated contrast media. Radiology 1993;188:171.

Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, et al: A comparison of nonionic, low osmolality radiocontrast agents with ionic, high osmolality agents during cardiac catheterization. N Engl J Med 1992;326: 431.

Berkseth RO, Kjellstrand CM: Radiologic contrast-induced nephropathy. Med Clin North Am 1984:63:351-370.

Berns AS: Nephrotoxicity of contrast media. Kidney Int 1989;36:730-740.

Caro JJ, Trindade E, McGregor M: The risks of death and of severe nonfatal reactions with high vs low-osmolality contrast media: A metaanalysis. AJR Am J Roentgenol 1991;156:825-832.

Davies P, Panto PN, Buckley J, et al: The old and the new: A study of five contrast media for urography. Br J Radiol 1985;58:593-597.

Gavant ML, Siegle RL: Iodixanol in excretory urography: Initial clinical experience with nonionic dimeric (ratio 6:1) contrast media. Radiology 1992;183:515-518.

Gillenwater JY: Reactions associated with excretory urography–current concepts. J Urol 1971;106:122.

Greenberger PA: Contrast media reactions. J Allergy Clin Immunol 1984;74:600-655.

Greenberger PA, Patterson R: The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. J Allergy Clin Immunol 1991;87:867-872.

Greenberger PA, Patterson R, Radin RC: Two pretreatment regimens for high-risk patients receiving radiographic contrast media. J Allergy Clin Immunol 1984;74:540-543.

Greene LF, Segura JW, Hattery RR, et al: Routine use of tomography in excretory urography. J Urol 1973;110:714.

Hoppe JO, Larsen A, Coulston F: Observations of the toxicity of new urographic contrast medium sodium 3,5-diacetomido-2,4,6-triiodobenzoate (Hypaque sodium) and related compounds. J Pharmacol Exp Ther 1956;116:394.

Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, et al: Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. Radiology 1990;175:621-628.

Keizur JJ, Das S: Intravascular contrast media in urologic imaging. AUA Update Series 1996;15(13).

Lasser EC, Berry CC, Mishkin MM, et al: Pretreatment with corticosteroids to prevent adverse reactions to nonionic contrast media. AJR Am J Roentgenol 1994;162:523-526.

Lasser EC, Berry CC, Talner LB, et al: Pretreatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material. N Engl J Med 1987;317:845-849.
Lasser EC, Walter AJ, Lang JH: An experimental basis for histamine release in contrast material reactions. Radiology 1974;110:49.
Mamon JF, Hoppensteadt D, Fareed J, et al: Biochemical evidence for a relative lack of inhibition of thrombin formation by nonionic contrast media. Radiology 1991;179:399-402.
Meyers GH, Witten DM: Acute renal failure after excretory urography in multiple myeloma. AJR Am J Roentgenol 1971;133:583-588.
Morris TW: The physiologic effects of nonionic contrast media on the heart. Invest Radiol 1993;28:S44-S46.
Mudge GH: Nephrotoxicity of urographic radiocontrast drugs. Kidney Int 1980;18:540-552.
Nissen SE, Douglas SE, Dreifus LS, et al: Use of nonionic or low osmolar contrast agents in cardiovascular procedures. J Am Coll Cardiol 1993; 21:269-273.
Older RA, McLelland R, Cleeve DM, et al: Importance of routine vascular nephrotomography in excretory urography. Urology 1980;15: 312.
Palmer FJ: The RACR survey of intravenous contrast media reactions final report. Australas Radiol 1988;32:426-428.
Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al: Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency or both. N Engl J Med 1989;320:143-149.
Porter GA: Contrast media-associated nephrotoxicity. Recognition and management. Invest Radiol 1993;28:S11-S18.
Porter GA: Effects of contrast agents on renal function. Invest Radiol 1993;28:S1-S5.
Shafi T, Chou S, Porush JG, et al: Infusion intravenous pyelography and renal function: Effects in patients with chronic renal insufficiency. Arch Intern Med 1978;138:1218-1221.
Shehadi WH: Adverse reactions to intravascularly administered contrast media. AJR Am J Roentgenol 1975;124:145-152.
Shehadi WH: Contrast media adverse reactions: Occurrence, recurrence and distribution patterns. Radiology 1982;143:11.
Stormorken H, Skalpe IO, Testart MC: Effects of various contrast media on coagulation, fibrinolysis and platelet function: An in vitro and in vivo study. Invest Radiol 1986;21:348-354.
Talner LB: Urographic contrast media in uremia: Pathophysiology and pharmacology. Radiol Clin North Am 1972;10:421-432.
Thompsen HS, Morcos SK: Contrast media and metformin: Guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in noninsulin dependent diabetics after administration of contrast agents. Eur Radiol 1999;9:738-740.
Van Zee BE, Hoy WE, Talley TE, Jaenike JR: Renal injury associated with intravenous pyelography in non-diabetic and diabetic patients. Ann Intern Med 1978;89:51-54.
Wallingford VH: General aspects of contrast medium research. Ann N Y Acad Sci 1959;78:707-719.
Wolf GF, Mishkin MM, Roux SG, et al: Invest Radiol 1991;26:404-410.
Wolf JJ, Trindade E, McGregor M: A prospective trial of ionic vs nonionic contrast agents in routine clinical practice: Comparison of adverse effects. AJR Am J Roentgenol 1989;152:939-944.
Zweiman B, Mishkin MM, Hildreth EA: An approach to the performance of contrast studies in contrast material-reactive persons. Ann Intern Med 1975;83:159-161.

Pielografía retrógrada

Green N, Fingergut AG, French S: Mechanism of renovascular backflow. Radiology 1969;92:531-536.
Johenning PW: Reactions to contrast material during retrograde pyelography. Urology 1980;16:442-443.
Thomsen HS, Dorph S: Pyelorenal backflow during retrograde pyelography in adult patients. Scand J Urol Nephrol 1981;15:65-68.

Uretrocistografía

Berger RM, Maizels M, Moran CC, et al: Bladder capacity (ounces) equals age (years) plus 2 predicts normal bladder capacity and aids in diagnosis of abnormal voiding patterns. J Urol 1983;129:347-349.
Brodney ML: New instrument for urethrography in male. J Urol 1941;46: 350-354.
Chancellor MB, Erhard MJ, Hirsch IH, Stass WE: Prospective evaluation of terazocin for the treatment of autonomic dysreflexia. J Urol 1994; 151:111-113.
Henriet R: Pince arbalete pour urethrographie. J Urol Nephrol 1969; 75:765-767.
Knutsson F: On the technique of urethrography. Acta Radiol 1929; 10:437.
Koff SA: Estimating bladder capacity in children. Urology 1983;21:248.
McCallum RW, Colapinto V: Urological Radiography of the Adult Male Lower Urinary Tract. Springfield, III, Charles C Thomas, 1976.
Mukerjee MG, Deshon GE, Bruckman JA, et al: Urethrovascular reflux and its significance in urology. J Urol 1974;112:608-609.
Thyberg M, Ertzgaard P, Gylling M, Granerus G: Effects of nifedipine on cystometry-induced evaluation of blood pressure in patients with a reflex urinary bladder after high level spinal cord injury. Paraplegia 1994;32:308-313.
Trop CS, Bennett CJ: Autonomic dysreflexia and its urologic implications: A review. J Urol 1991;146:1461-1469.

Ecografía

Bude RO, Rubin JM, Adler RS: Power versus conventional color Doppler sonography: Comparison in the depiction of normal intrarenal vasculature. Radiology 1994;192:777-780.
Burge HJ, Middleton WD, McClennan BL, Hildebolt CF: Ureteral jets in healthy subjects and in patients with unilateral ureteral calculi: Comparison with color Doppler US. Radiology 1991;180:437-442.
Caskey CI: Ultrasound techniques for evaluating renal masses, renal obstruction, and other upper urinary tract pathology. Ultrasound Q 2000;16:23-39.
Chiou RK, Alberts GL, Pomeroy BD, et al: Study of cavernosal arterial anatomy using color and power Doppler sonography: Impact on hemodynamic parameter measurement. J Urol 1999;162:358-360.
Choyke PL: Inherited cystic diseases of the kidney. Radiol Clin North Am 1996;34:925-946.
Downey DB, Fenster A, Williams JC: Clinical utility of three-dimensional US. Radiographics 2000;20:559-571.
Erden I, Beduk Y, Karalezli G, et al: Characterisation of renal masses with colour flow Doppler ultrasonography. Br J Urol 1993;71:661-663.
Girard MS, Mattrey RF, Baker KC, et al: Comparison of standard and second harmonic B-mode sonography in the detection of segmental renal infarction with sonographic contrast in a rabbit model. J Ultrasound Med 2000;19:185-192; quiz 193.
Habboub HK, Abu-Yousef MM, Williams RD, et al: Accuracy of color Doppler sonography in assessing venous thrombus extension in renal cell carcinoma. AJR Am J Roentgenol 1997;168:267-271.
Hakim LS, Kulaksizoglu H, Mulligan R, et al: Evolving concepts in the diagnosis and treatment of arterial high flow priapism. J Urol 1996;155:541-548.
Hamper UM, Trapanotto V, DeJong MR, et al: Three-dimensional US of the prostate: Early experience. Radiology 1999;212:719-723.
Hirai T, Ohishi H, Yamada R, et al: Usefulness of color Doppler flow imaging in differential diagnosis of multilocular cystic lesions of the kidney. J Ultrasound Med 1995;14:771-776.
Jamis-Dow CA, Choyke PL, Jennings SB, et al: Small (≤ 3-cm) renal masses: Detection with CT versus US and pathologic correlation. Radiology 1996;198:785-788.
Platt JF, Rubin JM, Ellis JH: Acute renal obstruction: Evaluation with intrarenal duplex Doppler and conventional US. Radiology 1993;186:685-688.
Pollack HM, Banner MP, Arger PH, et al: The accuracy of gray-scale renal ultrasonography in differentiating cystic neoplasms from benign cysts. Radiology 1982;143:741-745.
Stavros AT, Parker SH, Yakes WF, et al: Segmental stenosis of the renal artery: Pattern recognition of tardus and parvus abnormalities with duplex sonography. Radiology 1992;184:487-492.

Tomografía computarizada

Birnbaum BA, Jacobs JE, Langlotz CP, Ramchandani P: Assessment of a bolus-tracking technique in helical renal CT to optimize nephrographic phase imaging. Radiology 1999;211:87-94.
Brant WE: Basic principles. In Brant WE, Helms CA (eds): Fundamentals of Diagnostic Radiology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999, pp 3-21.

Cochran ST: Applications of spiral CT in genitourinary imaging. Acad Radiol 1998;5:380-389.
Cochran ST, Krasny RM, Danovitch GM, et al: Helical CT angiography for examination of living renal donors. AJR Am J Roentgenol 1997; 168: 1569-1573.
Deck AJ, Shaves S, Talner L, Porter JR: Computerized tomography cystography for the diagnosis of traumatic bladder rupture. J Urol 2000; 164:43-46.
Fenlon HM, Bell TV, Ahari HK, Hussain S: Virtual cystoscopy: Early clinical experience. Radiology 1997;205:272-275.
Fielding JR, Silverman SG, Rubin GD: Helical CT of the urinary tract. AJR Am J Roentgenol 1999;172:1199-1206.
Heiken JP, Brink JA, Vannier MW: Spiral (helical) CT. Radiology 1993; 189:647-656.
Johnson PT, Halpern EJ, Kuszyk BS, et al: Renal artery stenosis: CT angiography–comparison of real-time volume-rendering and maximum intensity projection algorithms. Radiology 1999;211:337-343.
Kawashima A, Sandler CM, Emst RD, et al: CT evaluation of renal vascular disease. Radiographics (in press).
Kawashima A, Sandler CM, Fishman EK, et al: Spectrum of CT findings in nonmalignant disease of the adrenal gland. Radiographics 1998;18: 393-412.
Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, et al: CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. AJR Am J Roentgenol 1998;170:747-752.
Korobkin M, Brodeur FJ, Yutzy GG, et al: Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT attenuation values. AJR Am J Roentgenol 1996a;166:531-536.
Korobkin M, Giordano TJ, Brodeur FJ, et al: Adrenal adenomas: Relationship between histologic lipid and CT and MR findings. Radiology 1996b;200:743-747.
Mathews R, Smith PA, Fishman EK, Marshall FF: Anomalies of the inferior vena cava and renal veins: Embryologic and surgical considerations. Urology 1999;53:873-880.
Olcott EW, Sommer FG, Napel S: Accuracy of detection and measurement of renal calculi: In vitro comparison of three-dimensional spiral CT, radiography, and nephrotomography. Radiology 1997;204:19-25.
Platt JF, Ellis JH, Korobkin M, et al: Potential renal donors: Comparison of conventional imaging with helical CT. Radiology 1996;198:419-423.
Quillin SP, Brink JA, Heiken IP, et al: Helical (spiral) CT angiography for identification of crossing vessels at the ureteropelvic junction. AJR Am J Roentgenol 1996;166:1125-1130.
Rubin GD, Dake MD, Napel S, et al: Spiral CT of renal artery stenosis: Comparison of three-dimensional rendering techniques. Radiology 1994:190:181-189.
Sandler CM, Amis ES Jr, Bigongiari LR, et al: Diagnostic approach to renal trauma. American College of Radiology: Appropriateness criteria. Radiology 2000;215(S):727-731.
Silverman SG, Pearson GD, Seltzer SE, et al. Small (≤3 cm) hyperechoic renal masses: Comparison of helical and convention CT for diagnosing angiomyolipoma. AJR Am J Roentgenol 1996;167:877-881.
Smith PA, Ratner LE, Lynch FC, et al: Role of CT angiography in the preoperative evaluation for laparoscopic nephrectomy. Radiographics 1998;18:589-601.
Smith RC, Rosenfield AT, Choe KA, et al: Acute flank pain: Comparison of non-contrast-enhanced CT and intravenous urography. Radiology 1995;194:789-794.
Smith RC, Verga M, Dalrymple N, et al: Acute ureteral obstruction: Value of secondary signs of helical unenhanced CT. AJR Am J Roentgenol 1996a;167:1109-1113.
Smith RC, Verga M, McCarthy S, Rosenfield AT: Diagnosis of acute flank pain: Value of unenhanced helical CT. AJR Am J Roentgenol 1996b;166:97-101.
Tublin ME, Tessler FN, McCauley TR, Kesack CD: Effect of hydration status on renal medulla attenuation on unenhanced CT scans. AJR Am J Roentgenol 1997;168:257-259.
Yuh BI, Cohan RH: Different phases of renal enhancement: Role in detecting and characterizing renal masses during helical CT. AJR Am J Roentgenol 1999;173:747-755.

Resonancia magnética

Arrive L, Hricak H, Tavares NJ, Miller TR: Malignant versus nonmalignant retroperitoneal fibrosis: Differentiation with MR imaging. Radiology 1989;172:139-143.
Barentsz JO, Jager GJ, van Vierzen PB, et al: Staging urinary bladder cancer after transurethral biopsy: Value of fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. Radiology 1996;201:185-193.
Choyke PL, Walther MM, Wagner JR, et al: Renal cancer: Preoperative evaluation with dual-phase three-dimensional MR angiography. Radiology 1997;205:767-771.
Dunnick NR, Sandler CM, Amis ES Jr, Newhouse JH: Diagnostic and interventional techniques. In Textbook of Uroradiology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997.
Fielding JR, Griffiths DJ, Versi E, et al: MR imaging of pelvic floor continence mechanisms in the supine and sitting positions. AJR Am J Roentgenol 1998; 171:1607-1610.
Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, et al: Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: Correlation with histopathology. AJR Am J Roentgenol 1996;166:845-852.
Jara H, Barish MA, Yucel EK, et al: MR hydrography: Theory and practice of static fluid imaging. AJR Am J Roentgenol 1998; 170:873-882.
Korobkin M, Giordano TJ, Brodeur FJ, et al: Adrenal adenomas: Relationship between histologic lipid and CT and MR findings. Radiology 1996:200:743-747.
Krebs TL, Wagner BJ: MR imaging of the adrenal gland: Radiologic pathologic correlation. Radiographics 1998;18:1425-1440.
Low RN, Martinez AG, Steinberg SM, et al: Potential renal transplant donors: Evaluation with gadolinium-enhanced MR angiography and MR urography. Radiology 1998;207: 165- 172.
Mitchell DG: Fast MR imaging techniques: Impact in the abdomen. J Magn Reson Imaging 1996;6:812-821.
Mitchell DG, Burk DL Jr, Vinitski S, Rifkin MD: The biophysical basis of tissue contrast in extracranial MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1987; 149:831-837.
Mitchell DG, Crovello M, Matteucci T, et al: Benign adrenocortical masses: Diagnosis with chemical shift MR imaging. Radiology 1992; 185:345-351.
Nelson KL, Gifford LM, Lauber-Huber C, et al: Clinical safety of gadopentetate dimeglumine. Radiology 1995;196:439-443.
Nolte-Ernsting CC, Bucker A, Adam GB, et al: Gadolinium-enhanced excretory MR urography after low-dose diuretic injection: Comparison with conventional excretory urography. Radiology 1998;209:147-157.
Nunes LW, Schiebler MS, Rauschning W, et al: The normal prostate and periprostatic structures: Correlation between MR images made with an endorectal coil and cadaveric microtome sections. AJR Am J Roentgenol 1995;164:923-927.
Pretorius ES, Siegelman ES, Ramchandani P. et al: Renal neoplasm amenable to partial nephrectomy: MR imaging. Radiology 1999;212:28-34.
Prince MR, Schoenberg SO, Ward JS, et al: Hemodynamically significant atherosclerotic renal artery stenosis: MR angiographic features. Radiology 1997;205:128-136.
Roubidoux MA, Dunnick NR, Sostman HD, Leder RA: Renal carcinoma: Detection of venous extension with gradient-echo MR imaging. Radiology 1992;182:269-272.
Secaf E, Nuruddin RN, Hricak H, et al: MR imaging of the seminal vesicles. AJR Am J Roentgenol 1991;156:989-994.
Sica GT, Teeger S: MR imaging of scrotal, testicular, and penile diseases. Magn Reson Imaging Clin N Am 1996;4:545-563.
Siegelman ES, Banner MP, Ramchandani P, Schnall MD: Multicoil MR imaging of symptomatic female urethral and periurethral disease. Radiographics 1997;17:349-365.
Teeger S, Sica GT: MR imaging of bladder diseases. Magn Reson Imaging Clin N Am 1996;4:565-581.
Terens WL, Gluck R, Golimbu M, Rofsky NM: Use of gadolinium–DTPA-enhanced MRI to characterize renal mass in patient with renal insufficiency. Urology 1992;40:152-154.
Yuh WT, Barloon TJ, Sickels WJ, et al: Magnetic resonance imaging in the diagnosis and followup of idiopathic retroperitoneal fibrosis. J Urol 1989;141:602-605.

Estudios por imágenes con radionúclidos

Arnold RW, Gopal SS, McAfee JG, et al: Comparison of Tc-99m complexes for renal imaging. J Nucl Med 1975;16:357-367.
Bubeck B, Brandau W, Eisenhut N, et al: The tubular extraction rate (TER) of MAG3: A new quantitative parameter of renal function. Nucl Compact 1987;18:260-267.

Campbell MG, Powers TA: Renal radionuclides and in vitro quantification. In Sandler MP, et al (eds): Diagnostic Nuclear Medicine, 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, pp 1177-1190.
Dubovsky EV, Russell CD: Tc-99m-MAG3: The multipurpose renal radiopharmaceutical. Nucl Med Ann 1991:1-33.
Kim EE, Barron BJ, Lamki LM: Genitourinary nuclear medicine I. In Sandler MP, et al (eds): Diagnostic Nuclear Medicine, 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, pp 1191-1208.
Lee HB, Blaufox D: Mechanism of renal concentration of Tc-99m glucoheptonate. J Nucl Med 1985;26:1308-1313.
Majd M, Rushton IIG: Renal cortical scintigraphy in the diagnosis of acute pyelonephritis. Semin Nucl Med 1992;10:98-111.
Nordyke RA, Tubis M, Blahd WH: Use of radioactive Hippuran for individual kidney function tests. J Lab Clin Med 1960;56:438.
Russell CD, Thorstad BL: Quantification of renal function with Tc-99m MAG3. J Nucl Med 1988;29:1931.
Smith HW, Finkelstein N, Alminosa L, et al: The renal clearance of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. J Clin Invest 1945;24:388.
Smith HW: The Kidney, Structure and Function in Health and Disease. Oxford University Press, New York, 1951, pp 153-164.
Tauxe WN, Dubovsky EV, Kidd T, et al: New formulae for the calculation of effective renal plasma flow. Eur J Nucl Med 1982;7:52-54.
Taylor AT: Quantitative renal function scanning: A historical and current status report on renal radiopharmaceuticals. In Freeman LE, Weissman HS (eds): Nuclear Medicine Annual. New York, Raven, 1980, pp 303-340.
Taylor A Jr, Eshima D, Christian P, et al: Evaluation of Tc-99m-mercaptoacetyltriglycine in patients with impaired renal function. Radiology 1987;162:365-370.
Taylor A, Eshima D, Fritzberg AR, et al: Comparison of I-131-OIH and Tc-99m-MAG3 renal imaging in volunteers. J Nucl Med 1986;27:795-803.
Thrall JH, Zeisman HA (eds): Nuclear Medicine: The Requisites. St. Louis, Mosby, 1995, pp 283-320.
Traisman ES, Conway JJ, Traisman HS, et al: The localizations of urinary tract infection with Tc-99m-glucoheptonate scintigraphy. Pediatr Radiol 1986;16:403-406.
Verboven M, Ingels M, Delree M, Piepsz A: 99-m Tc-DMSA scintigraphy in acute urinary tract infection in children. Pediatr Radiol 1990;20:540-542.
Yester MV, et al: J Nucl Med 1988;29:1931-1933.

Angiografía

Boijsen E: Anatomic and physiologic considerations. In Abrams H (ed): Abrams angiography. Boston, Little, Brown, 1983 pp 1107-1122.
Chuang VP, Ernst CB: Angiography for renal hypertension. In Marmon HL, Yao JST (eds): Angiography of vascular disease. New York, Churchill Livingstone, 1985, pp 151-214.
Cochran ST, Wong WS, Roe SJ: Predicting angiography-induced acute renal function impairment: Clinical risk model. AJR Am J Radiol 1983;141:1027.
Hunt JC, Harrison EG, Kincaid OW: Idiopathic fibrous and fibromuscular stenosis of the renal arteries associated with hypertension. Mayo Clin Proc 1962;36:707.
Lang EK: A survey of the complications of percutaneous retrograde arteriography. Radiology 1963;81:257.
Scott JA, Rabe FE, Becker GJ, et al: Angiographic assessment of renal artery pathology: How reliable? AJR Am J Roentgenol 1983;141:1299.
Sigstedt B, Lunderquist A: Complications of angiographic examinations. AJR Am J Roentgenol 1978;130:445.
Silverman JF, Wexler L: Complications of percutaneous transfemoral coronary arteriography. Clin Radiol 1976;27:317.

III
FISIOLOGÍA, HISTOPATOLOGÍA Y MANEJO DE LAS ENFERMEDADES DEL TRACTO URINARIO SUPERIOR

6
FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA RENALES

Jon D. Blumenfeld
y E. Darracott Vaughan (h.)

Hemodinamia renal
Autorregulación del índice de filtración glomerular
Control nervioso del índice de filtración glomerular
Retroalimentación tubuloglomerular
Hormonas y sustancias vasoactivas
Papel de los capilares peritubulares en la reabsorción de líquido
Evaluación clínica del índice de filtración glomerular
Sitios de reabsorción de sodio en la nefrona
Sistema renina-angiotensina-aldosterona
Papel del riñón en la homeosstasis del volumen
Control coordinado de la presión arterial y la homeostasis del volumen por el sistema renina

Regulación de la excreción de potasio
Factores que regulan la excreción renal de potasio
Trastornos de la homeostasis del potasio

Regulación de la excreción de calcio
Sitios de transporte de calcio
Mecanismos de transporte de calcio por el epitelio tubular
Factores que regulan el transporte de calcio

Regulación de la excreción de magnesio

Regulación de la excreción de fosfato
Factores que afectan la excreción de fósforo

Regulación de la excreción de urato
Factores que afectan el transporte de urato

Regulación del balance hídrico
Composición de los líquidos corporales
Mecanismos renales de concentración y dilución de orina
Sitios de concentración y dilución urinarias
Medición de la excreción y la reabsorción renales de agua
Trastornos de la osmorregulación

Equilibrio ácido-base
Sistema buffer bicarbonato
Respuesta homeostática a los ácidos volátiles
Excreción de la carga alcalina
Diagnóstico clínico y de laboratorio de los trastornos ácido-base

El urólogo tiene la responsabilidad de resolver problemas resultantes de alteraciones de la función renal y las secuelas metabólicas resultantes, sea al lado de la cama del paciente, en el quirófano o en el laboratorio. El objetivo de este capítulo consiste en desarrollar una reseña de los progresos de la fisiología renal y describir los aspectos fundamentales del abordaje de los temas más amplios que se comentan a lo largo de este libro.

HEMODINAMIA RENAL

En condiciones de reposo el flujo sanguíneo que llega a los riñones equivale a aproximadamente 20% del volumen minuto cardíaco. Si se lo expresa en términos de flujo por peso tisular, la magnitud del flujo sanguíneo renal (FSR) es 8 veces mayor que la del flujo sanguíneo coronario. Este fenómeno refleja la baja resistencia de la circulación renal (Dworkin y col., 2000). La sangre llega al riñón a través de ramas seriadas de la arteria renal (arterias interlobulares, arciformes e interlobulillares) e ingresa en los glomérulos a través las arteriolas aferentes. Alrededor de un 20% del plasma que llega a los glomérulos es filtrado hacia los túbulos renales; el plasma no filtrado egresa de los glomérulos a través de la arteriola eferente para dirigirse hacia los capilares posglomerulares. En las nefronas localizadas en la corteza renal estos capilares transcurren en estrecha proximidad con los túbulos y regulan la reabsorción de agua y solutos. En las nefronas yuxtamedulares, localizadas en un nivel más profundo de la médula renal, las arteriolas eferentes se ramifican para dar origen a los vasa recta, los cuales par-

ticipan en el mecanismo de contracorriente que posibilita la concentración máxima de la orina y la conservación de agua (véase más adelante).

La circulación glomerular promueve la ultrafiltración de volúmenes importantes de líquido como consecuencia de una presión hidráulica transcapilar de mayor magnitud que la presión oncótica (Maddox y Brenner, 2000). La velocidad de la filtración glomerular es consecuencia de estas fuerzas opuestas y se expresa de la siguiente manera:

$$IFG = K_f[(P_{gc} - P_B) - (\Pi_{gc} - \Pi_B)] = K_f(\Delta P - \Delta\Pi)$$

donde

IFG = índice de filtración glomerular
K_f = coeficiente de ultrafiltración glomerular; se relaciona con el área de superficie total y la permeabilidad al agua de la membrana capilar.
P_{gc} = presión en el capilar glomerular.
P_B = presión en el espacio de Bowman
Π_{gc} = presión coloidosmótica glomerular
Π_B = presión coloidosmótica del filtrado

En condiciones normales el tamaño y la carga característicos de la membrana glomerular restringen en forma significativa la filtración de proteínas, de manera que la presión coloidosmótica del filtrado glomerular es virtualmente nula. La P_{gc} y la P_B permanecen relativamente constantes a lo largo de toda la extensión del glomérulo, mientras que Π_{gc} aumenta progresivamente debido a la filtración de líquido libre de proteínas hacia el interior del espacio de Bowman. A medida que la Π_{gc} aumenta sin que se produzca una modificación paralela de la P_{gc}, el gradiente de presión transcapilar glomerular declina progresivamente desde cerca de 15 mm Hg (en la arteriola aferente) hasta 0 (en la arteriola eferente). El punto en el cual la filtración se interrumpe se conoce con el nombre de *equilibrio de presión de filtración* (Arendhorst y Navar, 1992). Durante el equilibrio de presión de filtración si el flujo plasmático renal (FPR) cae, hay más tiempo para la transferencia de líquido a través del capilar glomerular. En consecuencia, aumenta con rapidez la Π_{gc}, la presión de filtración neta se disipa en dirección más proximal a lo largo del capilar glomerular y el IFG disminuye. Por lo tanto, en presencia de una reducción del FPR, el IFG depende del flujo y en consecuencia varía en relación directamente proporcional con las alteraciones del flujo plasmático.

Dado que el glomérulo se localiza entre las arteriolas aferente y eferente las alteraciones selectivas de la resistencia arteriolar inducidas por sustancias vasoactivas tendrán una repercusión importante en la hemodinamia glomerular (figs. 6-1 y 6-2) (Maddox y col., 1974a, 1974b; Casellas y Navar, 1984; Inman y col., 1994; Maddox y Brenner, 2000). **La vasoconstricción de la arteriola aferente conduce a una reducción del IFG y el flujo plasmático glomerular.** La dilatación de la arteriola aferente se asocia con la transmisión de una mayor presión de perfusión arterial al glomérulo y un aumento resultante del flujo sanguíneo capilar y el IFG. **Por el contrario, un aumento selectivo de la resistencia de la arteriola eferente reduce el flujo plasmático glomerular pero aumenta la presión glomerular, lo que determina un aumento del IFG.** Este aumento del IFG secundario a la vasoconstricción de la arteriola eferente se ve limitado por la reducción asociada del flujo plasmático y el

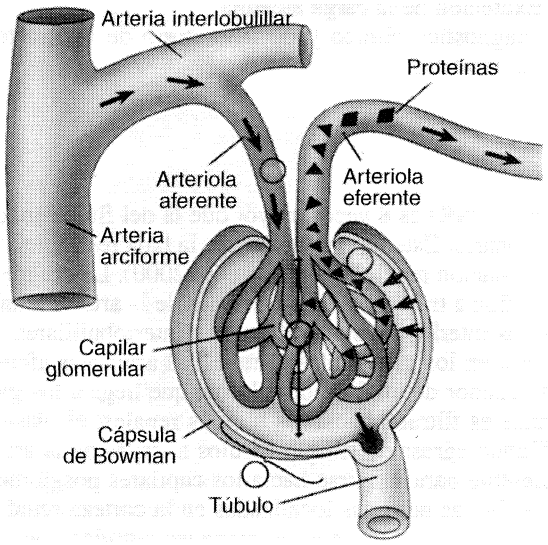


Fig. 6-1. Microcirculación renal. Se resaltan los factores que afectan la filtración glomerular. (Tomado de Inman S, Brouhard BH, Stowe NT: Preglomerular and postglomerular blood flow: Relationship to kidney disease and treatment. Cleve Clin J Med 1994; 61:179-185.)

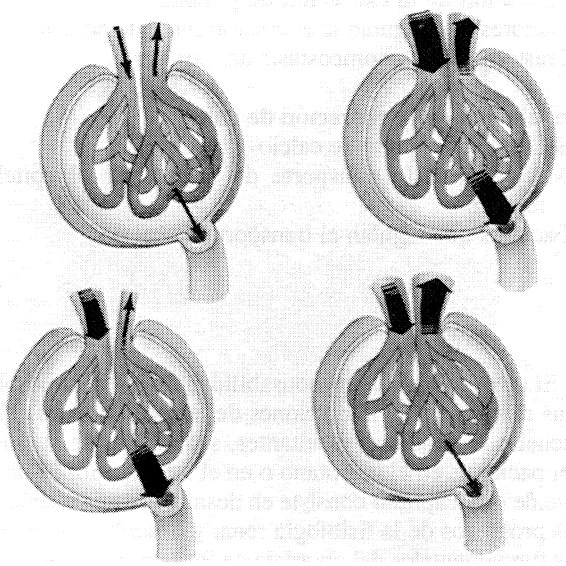


Fig. 6-2. Efectos de las variaciones del diámetro de las arteriolas aferente y eferente sobre el índice de filtración glomerular (IFG) y el flujo sanguíneo renal (FSR). *Arriba a la izquierda,* la constricción de la arteriola aferente reduce el FSR y el IFG. *Arriba a la derecha,* la dilatación de la arteriola aferente incrementa el FSR y el IFG. *Abajo a la izquierda,* la constricción de la arteriola eferente reduce el FSR y aumenta el IFG. *Abajo a la derecha,* la dilatación de la arteriola eferente incrementa el FSR y reduce el IFG. (De Inman S, Brouhard BH, Stowe NT: Preglomerular and postglomerular blood flow: Relationship to kidney disease and treatment. Cleve Clin J Med 1994; 61:179-185.)

aumento de la presión oncótica del plasma (Arendhorst y Navar, 1992).

En el riñón la resistencia arteriolar es responsable de aproximadamente un 85% de la resistencia vascular renal total. La relación entre estos parámetros y el FPR puede expresarse mediante la siguiente ecuación:

$$FPR = \frac{\text{(presión aórtica – presión venosa renal)}}{\text{resistencia vascular renal}}$$

En consecuencia, todo aumento del tono arteriolar aferente o eferente conducirá a un aumento de la resistencia y a una reducción del FPR (Hall y col., 1995). Sin embargo, la relación entre el FPR y el IFG depende de si la alteración del tono tiene lugar predominantemente en la arteriola aferente o en la arteriola eferente. El IFG y el FPR se modifican en forma paralela durante la constricción de la arteriola aferente, lo que implica que la fracción de filtración, definida por la relación IFG/FPR, se mantiene inalterada. Por el contrario, durante la constricción de la arteriola eferente se producen modificaciones recíprocas del IFG y el FPR. La alteración resultante de la relación IFG/FPR implica que, en general, la fracción de filtración se modifica en presencia de una constricción de la arteriola eferente y permanece inalterada ante la constricción de la arteriola aferente (Rose, 1989).

La liberación tónica de óxido nítrico (NO) desempeña un papel principal en el mantenimiento del FSR y el IFG (Tolins y col., 1990; Marsden y col., 2000). La inhibición de la NO sintasa por análogos de la L-arginina (p. ej., la N^G-nitro-L-arginina metil éster [L-NAME]) en modelos animales reduce significativamente el FSR basal. Además, el pretratamiento con inhibidores de la NO sintasa atenúa el aumento del FSR que normalmente se observa durante la infusión de bradicinina o acetilcolina. Aunque el NO puede regular el FSR, este compuesto no mediaría las respuestas autorreguladoras intrínsecas de la circulación renal a las alteraciones de la presión de perfusión renal (Beierwaltes y col., 1992; Marsden y col., 2000).

Después de una dosis reducida de un inhibidor de la NO sintasa insuficiente para inducir un aumento de la presión arterial sistémica. La resistencia en la arteria renal aumenta y K_f disminuye; por lo tanto, se produce una reducción del IFG de cada nefrona (Marsden y col., 2000). L-NAME reduce el diámetro de la arteriola aferente en mayor medida que el diámetro de la arteriola eferente (Ito y col., 1991). Este efecto se amplifica después del tratamiento previo con angiotensina II (ANG II), pero no después del pretratamiento con noradrenalina. La infusión a largo plazo de un inhibidor de la NO sintasa determina un aumento de la presión arterial sistémica y promueve una vasoconstricción renal pronunciada, hipertensión glomerular, proteinuria y glomeruloesclerosis. El efecto hipertensivo de la inhibición crónica de la NO sintasa puede atenuarse mediante el bloqueo del sistema renina-angiotensina con un bloqueante de los receptores de ANG II o un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). **Estos hallazgos indican que el NO actúa como un antagonista fisiológico de la ANG II en el control de la hemodinamia renal** (Marsden y col., 2000).

Autorregulación del índice de filtración glomerular

El IFG y el FSR son preservados dentro de un espectro de variaciones estrecho a pesar de las modificaciones relativamente amplias de la presión arterial y, en consecuencia, la presión de perfusión renal (fig. 6-3). **A medida que aumenta la presión de perfusión renal se produce un incremento directamente proporcional de la resistencia arteriolar aferente, de modo que la presión hidráulica glomerular y el IFG se mantienen inalterados** (Maddox y Brenner, 2000). **Inversamente el descenso de la presión arterial se asocia con una disminución de la resistencia arteriolar aferente y un aumento de la resistencia arteriolar eferente con preservación del IFG y el FSR.** Los mecanismos responsables de la autorregulación renal no son completamente comprendidos. No obstante, este proceso puede tener lugar durante la inhibición de la NO sintasa en preparados renales desnervados y con perfusión aislada, así como en ausencia de un sistema de retroalimentación intacto entre la mácula densa y los glomérulos. En consecuencia, la autorregulación renal no parece depender de estos mecanismos (Maddox y col., 1974b; Marsden y col., 2000).

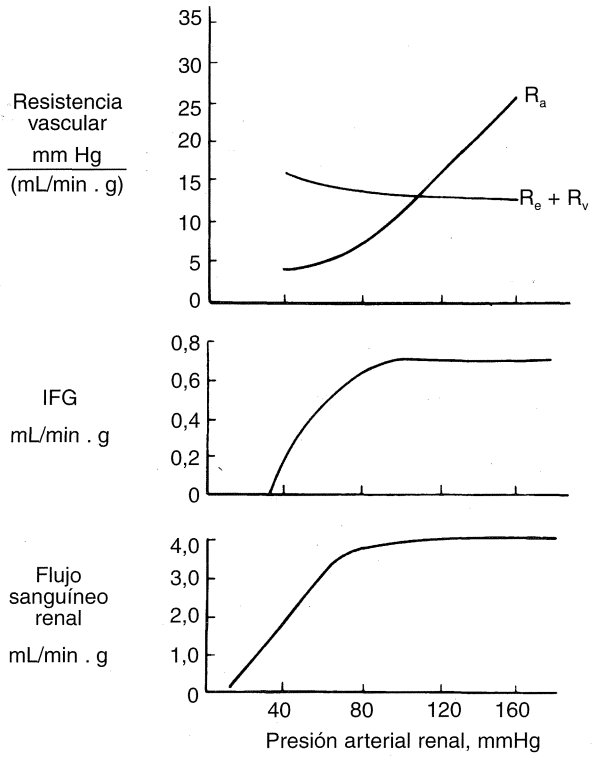


Fig. 6-3. Relaciones entre presión arterial renal y flujo sanguíneo renal (*gráfico inferior), el índice de filtración glomerular (IFG; gráfico medio*) y la resistencia vascular en la arteriola aferente (*gráfico superior*); R_e, resistencia arteriolar eferente; R_v, resistencias capilar y venosa. (De Arendhorst WJ, Navar LG: Renal circulation and glomerular hemodynamics. En Schrier RW, Gottschalk CW [eds.]: Diseases of the Kidney, 5ª ed. Boston, Little, Brown, 1992, págs. 65-117.)

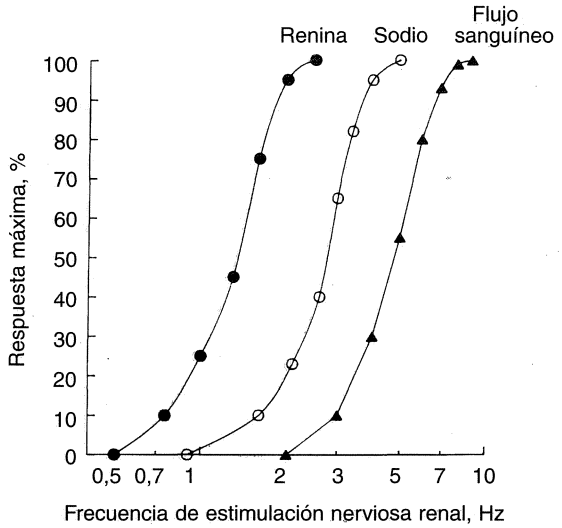


Fig. 6-4. Relación de los efectos de la estimulación de los nervios simpáticos renales sobre la secreción de renina (incremento), la excreción urinaria de sodio (reducción) y el flujo sanguíneo renal (reducción). (De DiBona GF, Kopp UC: Neural control of renal function: Role in human hypertension. En Laragh JH, Brenner BM [eds.]: Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management, 2ª ed., New York, Raven, 1995, págs. 1349-1358.)

Control nervioso del índice de filtración glomerular

Los riñones son inervados por neuronas adrenérgicas que provienen sobre todo del plexo celíaco. Se han identificado fibras nerviosas en el aparato yuxtaglomerular (arteriola aferente y células yuxtaglomerulares, arteriola eferente, mesangio), en los túbulos proximales y distales y en los tubos colectores (Tisher y Madsen, 2000). **Con una frecuencia de estimulación muy reducida, los nervios simpáticos renales inducen un aumento selectivo de la secreción de renina** (fig. 6-4). (Kopp y DiBona, 1992; Zayas y col., 1993). **Este proceso es mediado por receptores β_1-adrenérgicos presentes en las células yuxtaglomerulares** (Osborne y col., 1981). Con una frecuencia de estimulación ligeramente mayor tiene lugar un aumento de la reabsorción de sodio a través de receptores α-adrenérgicos presentes en los túbulos proximales (véase más adelante) (Osborne y col., 1982). Con una frecuencia de estimulación aun mayor se produce una disminución del IFG y el FSR como consecuencia del aumento predominante de la resistencia preglomerular (Kopp y DiBona, 1992).

Retroalimentación tubuloglomerular

La respuesta de retroalimentación tubuloglomerular (RTG) se define por un aumento de la resistencia arteriolar aferente, el que tiene lugar después de un aumento de la oferta de líquido desde los túbulos proximales hacia el asa de Henle. **En consecuencia, este mecanismo representa un sistema de retroalimentación negativa en el cual la presión capilar glomerular, un factor determinante principal del IFG, se correlaciona en forma inversamente proporcional a la oferta de líquido a la nefrona distal** (Briggs y Schnermann, 1995). Las células especializadas del aparato yuxtaglomerular (mácula densa, células yuxtaglomerulares y mesangio extraglomerular) participan de esta respuesta (Barajas y col., 1995). Los factores que determinan la magnitud de la RTG incluyen el contenido de cloro del líquido tubular reabsorbido por las células de la mácula densa y la osmolalidad del líquido tubular distal. La constricción arteriolar aferente sería una respuesta al aumento de la concentración intracelular de calcio en las células yuxtaglomerulares. La secreción de renina disminuye durante el proceso de RTG, posiblemente en respuesta al aumento del calcio intracelular (Bell y col., 1987). Esta atenuación del sistema renina-angiotensina en presencia de una expansión del volumen en curso es un mecanismo adaptativo en la medida que posibilita un aumento del IFG y reduce la reabsorción de líquido tubular. La interrupción del sistema renina-angiotensina, o la inactivación de los genes de receptores 1 gen de la AT_{1A} o en la ECA, suprime la respuesta de RTG (Schnermann y col., 1998). Se ha identificado la presencia de NO sintasa en las células de la mácula densa y se ha observado que la producción local de óxido nítrico por parte de estas células induce una vasodilatación de la arteriola aferente (Wilcox y col., 1992b). Estos hallazgos sugieren que la producción local de óxido nítrico por parte de una nefrona individual puede regular la respuesta de RTG. Sin embargo, estudios experimentales revelaron que en ratones noqueados para la NO sintasa I (es decir, desprovistos de la enzima), las respuestas de RTG no muestran alteraciones (Schnermann y col., 1998).

Hormonas y sustancias vasoactivas

El FSR y, a su vez, el IFG son modificados por una diversidad de hormonas y sustancias vasoactivas que tienen efectos directos sobre las arterias arciformes e interlobulillares y las arteriolas aferente y eferente. Además, los efectos directos de estas sustancias sobre los capilares glomerulares y las células mesangiales determinan alteraciones significativas del K_f, un factor determinante primario del IFG (Romero y col., 1995; Maddox y Brenner, 2000).

Vasoconstrictores

Las sustancias vasoconstrictoras renales, entre ellas la ANG II, la noradrenalina, los leucotrienos, la endotelina (ET), la vasopresina y el factor de crecimiento epidérmico, ejercen sus acciones fisiológicas a través de vías semejantes (Maddox y Brenner, 2000). Después de la fijación de estas sustancias a sus receptores de superficie celular específicos la fosfolipasa C unida a la membrana es activada por la familia de proteínas fijadoras de nucleótidos de la guanina (proteínas G). Ésta cataliza la formación de fosfoinositidil inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) y 1,2-diacilglicerol (DAG) y se produce un rápido incremento de la concentración intracelular de calcio libre en el músculo liso vascular y las células mesangiales. Además de ejercer efectos vasoconstrictores, estas hormonas y sustancias vasoactivas también comparten la capacidad de estimular la formación de prostaglandinas vasodilatado-

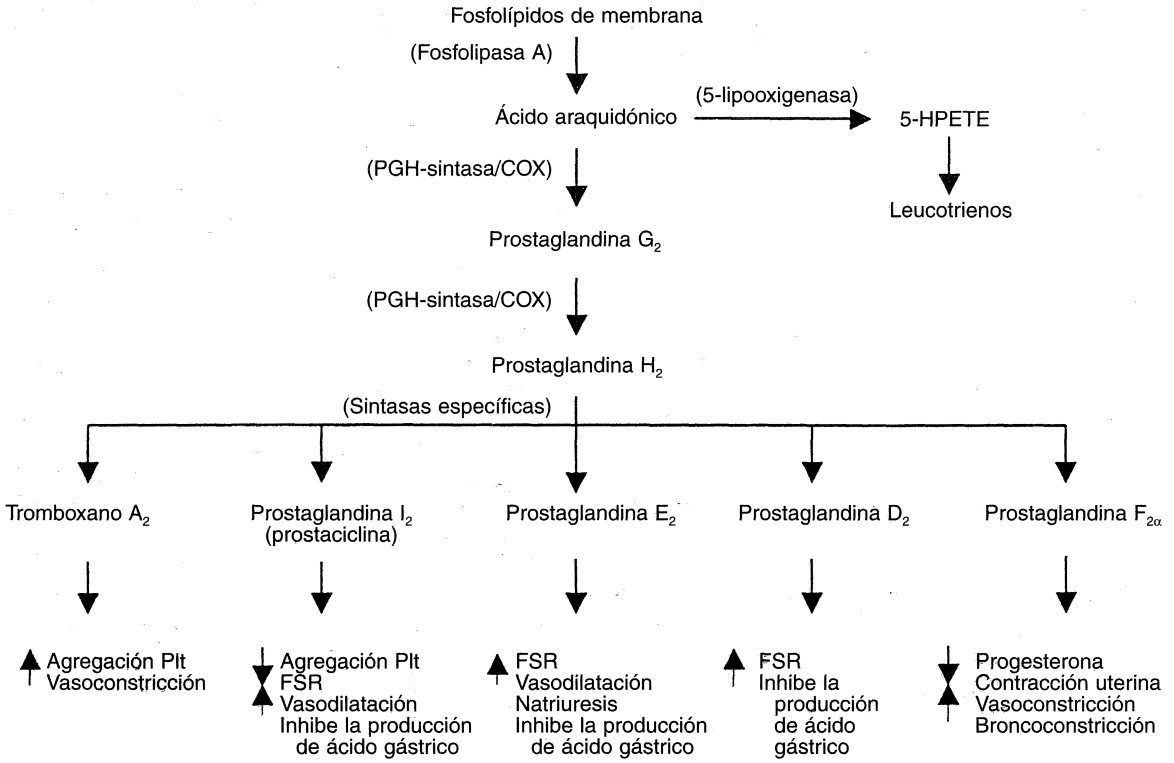


Fig. 6-5. Producción de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico y resumen de sus efectos fisiológicos. COX, ciclooxigenasa; HPETE, ácido hidroxiperoxitetraeónico; PGH, prostaglandina; Plt, plaqueta; FSR, flujo sanguíneo renal. (De Awtry EH, Loscalzo JL: Aspirin. Circulation 2000; 101:1206-1218.)

ras, como la prostaglandina E_2 (PGE_2) y la prostaglandina I_2 (PGI_2) (fig. 6-5). Esto otorga un mecanismo de atenuación de los efectos vasoconstrictores.

Angiotensina II

Durante la infusión IV a dosis presoras la ANG II estimula la vasoconstricción de la arteriola eferente y, en menor medida, de la arteriola aferente (fig. 6-6) (Hall y Brands, 1992). Además, las dosis presoras y no presoras de ANG II reducen el K_f a través de sus efectos sobre el mesangio glomerular (Scharschmidt y col., 1986). A pesar de la disminución del FSR y el K_f, el IFG no se modifica en forma significativa debido al aumento de la diferencia de presión hidráulica transcapilar (P). Sin embargo, en ciertas situaciones experimentales, como el modelo de hidronefrosis unilateral, la ANG II puede inducir una vasoconstricción pronunciada de la circulación preglomerular y posglomerular (Steinhausen y col., 1987). **El aumento del nivel de ANG II es importante para el mantenimiento del IFG en ciertas condiciones fisiológicas (p. ej., restricción del sodio en la dieta)** y patológicas (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva; véanse las secciones dedicadas al sistema renina-angiotensina-aldosterona y la homeostasis del volumen).

Noradrenalina

La noradrenalina induce la constricción de las arterias interlobulillares y las arteriolas aferente y eferente en estudios in vitro (Carmines y col., 1986). Los efectos vasoconstrictores de la noradrenalina son mediados por receptores α_1-adrenérgicos. Otro efecto de la noradrenalina mediado por receptores α-adrenérgicos consiste en la contracción de las células mesangiales (Maddox y Brenner, 2000). Al igual que la ANG II, la noradrenalina estimula la producción de prostaglandinas vasodilatadoras como la PGE_2 (Mene y Dunn, 1992).

La noradrenalina también ejerce acciones mediadas por receptores β_1-adrenérgicos en la microcirculación renal. La noradrenalina estimula la secreción de renina por las células yuxtaglomerulares localizadas en la arteriola aferente (Osborne y col., 1981; Zayas y col., 1993) y por lo tanto promueve la formación de ANG II.

Endotelina

La ET es el vasoconstrictor renal más potente de todos los conocidos; este compuesto es 10 veces más potente que la ANG II y la noradrenalina (Clavell y Burnett, 1994). La ET es un polipéptido compuesto por 21 aminoácidos y sus precursores biosintéticos incluyen la proendotelina (ET grande), la que es clivada por la enzima convertidora de ET para formar el péptido activo (Yanagisawa y col., 1988). La ET se encuentra presente en tres isoformas: ET-1, ET-2 y ET-3; la ET-1 fue la primera isoforma identificada y sus efectos fisiológicos han sido mejor caracterizados que los de las otras dos isoformas (Luscher, 1994). La ET es producida de novo sobre todo en las células endoteliales y no se conoce ningún si-

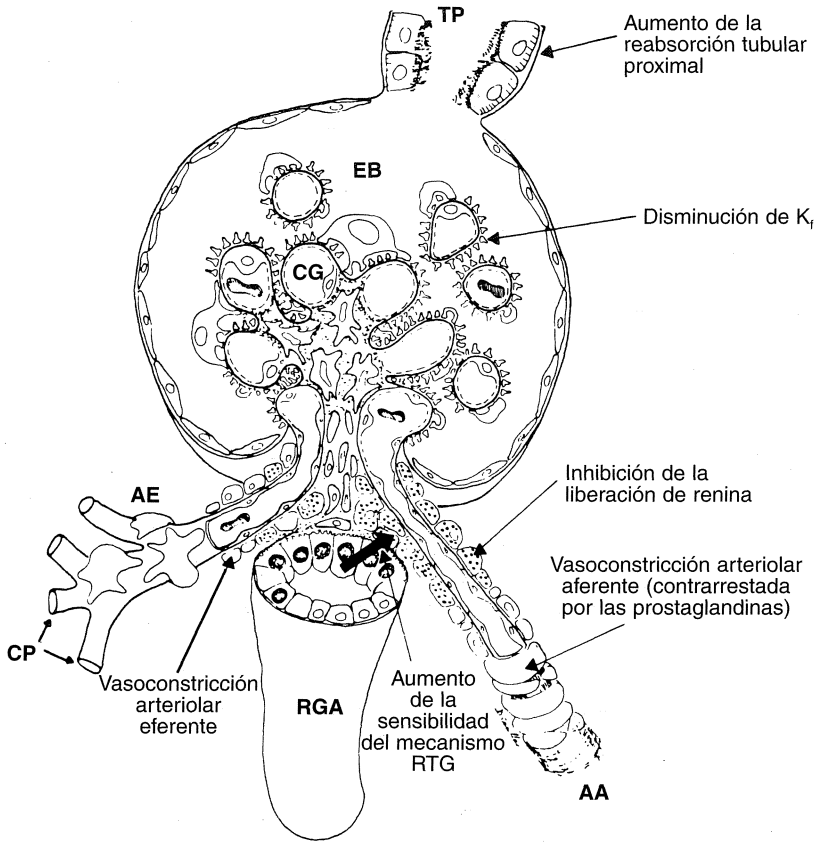


Fig. 6-6. Efectos múltiples de la angiotensina II sobre la función renal. AA, arteriola aferente; EB, espacio de Bowman; AE, arteriola eferente; CG, capilar glomerular; CP, capilares peritubulares; TP, túbulo proximal; RGA, rama gruesa ascendente del asa de Henle; RTG, retroalimentación tubuloglomerular. (De Arendhorst WJ, Navar LG: Renal circulation and glomerular hemodynamics. En Schrier W, Gottschalk CW [eds.]: Diseases of the Kidney, 5ª ed. Boston, Little, Brown, 1992, págs. 65-117.)

tio de almacenamiento celular. La secreción proveniente de estas células deriva principalmente de la superficie basal, de manera que el 80% de la cantidad total producida se dirige hacia el músculo liso vascular subyacente en lugar de dirigirse hacia la luz vascular (Simonson y Dunn, 1993). En consecuencia, en condiciones normales los niveles plasmáticos de ET son muy reducidos. Además, la ET es eliminada muy rápidamente después de su infusión. Estas características sugieren que la respuesta a la ET es determinada por su concentración local más que por el nivel del compuesto en la circulación periférica.

En los riñones la ET se ha identificado en el endotelio vascular de las arterias arciformes, las arteriolas, las venas, los capilares glomerulares, los capilares peritubulares y los vasa recta (King, 1995). La ET también es sintetizada por células no endoteliales, incluidas las células mesangiales glomerulares, y se localizan en las células epiteliales tubulares renales en sistemas de cultivo celular derivados de segmentos nefronales microdisecados; la cantidad de ET es máxima en las células de los tubos colectores medulares.

Las acciones de la ET son mediadas por receptores altamente específicos ubicados en la superficie celular (Luscher, 1994). Se identificaron como mínimo dos subtipos de receptores, ET_A y ET_B, los que pertenecen a la familia de receptores acoplados a G. El receptor ET_A es expresado por las células musculares lisas vasculares renales y los receptores ET_B se localizan en las células endoteliales de los glomérulos y los vasa recta. La ET es producida por el riñón y también ejerce sus efectos en estos sitios, lo que sustenta el concepto de que la ET puede ejercer sus acciones en forma paracrina o autocrina. Por ejemplo, las células endoteliales glomerulares pueden sintetizar ET y tienen receptores para esta sustancia, lo que sugiere una modalidad autocrina. Además, la ET también puede difundirse desde las células endoteliales glomerulares y unirse a receptores de las células mesangiales, lo que implica un modo de acción paracrino. Sin embargo, los factores que regulan los receptores para ET y determinan el tipo de células a las que se fija esta sustancia no se conocen con certeza.

La ET tiene efectos significativos sobre la hemodinamia renal y la función excretora cuando se la evalúa en una diversidad de modelos experimentales (Dworkin y col., 2000). La infusión sistémica determina una disminución inicial transitoria de la presión arterial y una reducción de la resistencia arterial renal secundaria a la liberación de los vasodilatadores endoteliales NO y prostaciclina. Este proceso es seguido por una vasoconstricción sistémica y renal intensa, una disminución del FSR y el IFG y un aumento de la presión arterial, efectos que son exacerbados por los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas.

Además de estos efectos hemodinámicos, la ET también tiene efectos complejos sobre el equilibrio hidrosalino (Winaver y col., 2000). La infusión sistémica in vivo de ET reduce la excreción de sodio. Sin embargo, esta respuesta refleja los efectos combinados de 1) la reducción de la carga filtrada de sodio que tiene lugar a medida que disminuye el IFG y 2) la estimulación de la secreción de renina por barorreceptores intrarrenales y mecanismos de la mácula densa que aumentan la secreción de aldosterona. Algunos estudios in vitro, como los que demuestran que la ET inhibe específicamente la acumulación de

cAMP mediada por arginina vasopresina (AVP) en los tubos colectores, sugieren que la ET promovería la excreción de sodio y agua.

Diversas observaciones interesantes sugieren un posible papel de la ET en la fisiopatología de ciertos trastornos hipertensivos. Por ejemplo, la hipertensión asociada con la ciclosporina se acompaña de vasoconstricción renal (Kon y Badr, 1991; McKay y col., 2000). **Estudios efectuados en animales de experimentación revelaron que la infusión local de anticuerpos anti-ET previene la hipoperfusión renal asociada con la ciclosporina y la disfunción glomerular resultante. En consecuencia, el tratamiento prolongado con bodentan, un antagonista mixto de los receptores ET_A y ET_B, atenúa la caída del FSR asociada con el tratamiento con ciclosporina** (Binet y col., 2000). También se ha sugerido que la ET actuaría como importante mediador de la insuficiencia renal aguda posisquémica y la nefropatía por medio de contraste radiológico (Oldroyd y col., 1994; King, 1995). No obstante, el papel desempeñado por la ET en estos trastornos y en la lista creciente de estados patológicos asociados con un aumento del nivel plasmático de ET aún no se conoce con certeza.

Vasopresina

La vasopresina induce una contracción de las células mesangiales similar a la observada con la ANG II. Sin embargo, este efecto de la vasopresina no depende de la ANG II y sería mediado por el subtipo de receptores V_1. Esta respuesta contribuye a la reducción del K_f descrita por Ichikawa y Brenner (1977). Si bien en estos estudios no se documentaron alteraciones del FSR, el IFG de la cada nefrona se mantuvo debido a una disminución de la presión hidráulica tubular proximal y por lo tanto a un aumento neto de ΔP. Los receptores V_1 no participan directamente en el aumento de la permeabilidad hidráulica de los tubos colectores mediado por la vasopresina (véase más adelante).

Leucotrienos y lipoxinas

Los leucotrienos son compuestos formados a partir del ácido araquidónico por la acción de enzimas 5-lipooxigenasas (Mattix y Badr, 2000) provenientes de células inflamatorias activadas. El leucotrieno C_4 (LTC_4) y el leucotrieno D_4 (LTD_4) son dos molérculas de esta clase que tienen efectos vasoconstrictores cualitativa y cuantitativamente semejantes a los de la ANG II. La infusión IV de estos leucotrienos aumenta la vasoconstricción de las arteriolas eferente y aferente, reduce el FSR y el K_f y determina una declinación del IFG. Estos compuestos también participarían en las respuestas hemodinámicas renales a la endotoxina que conducen a la insuficiencia renal aguda (Badr y col., 1986). Además, los leucotrienos también favorecen la formación de exudado inflamatorio mediante un aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos a las macromoléculas (Mattix y Badr, 2000).

Las lipoxinas son metabolitos del ácido araquidónico producidos por la acción de enzimas lipooxigenasas en los neutrófilos polimorfonucleares. La lipoxina A induce específicamente la vasodilatación de la arteriola aferente y reduce el K_f sin modificar la resistencia posglomerular (Badr y col., 1987). El resultado neto consiste en un aumento del IFG de cada nefrona.

Péptido auricular natriurético

El péptido auricular natriurético (ANP) es una hormona natriurética vasoactiva sintetizada principalmente por las aurículas en respuesta al estiramiento, como el ocurrido ante un nivel fisiológico de expansión del volumen (fig. 6-7). Existen dos tipos de receptores para ANP (Maack, 1995). Los receptores biológicos median los efectos del ANP a través de la activación de la guanilato ciclasa asociada con la membrana y el segundo mensajero, o cGMP. Los receptores de depuración se encuentran presentes en mucho mayor cantidad y no se asocian con cGMP. La función principal de estos receptores consiste en la regulación de los niveles circulantes de ANP.

La acción natriurética del ANP es consecuencia de un aumento del IFG y un efecto directo sobre el tubo colector medular interno (Lewicki y Protter, 1995; Winaver y col., 2000). **El ANP puede inducir un aumento independiente del IFG sin que se produzca un aumento concurrente del FSR como consecuencia de una dilatación arteriolar aferente, una constricción arteriolar**

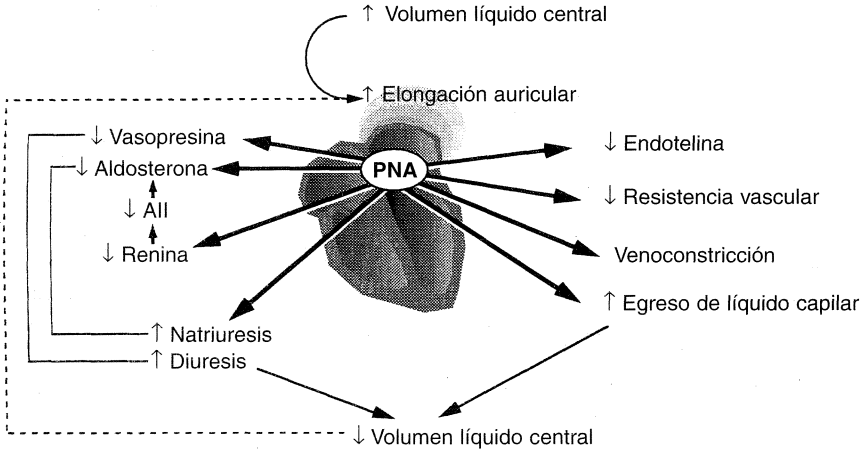


Fig. 6-7. Representación esquemática de los efectos biológicos fundamentales del péptido natriurético auricular (PNA). AII, angiotensina II. (De Lewicki JA, Protter AA: Physiologic studies of the natriuretic peptide family. En Laragh JH, Brenner BM [ed.]: Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management, 2ª ed., New York, Raven, 1995, págs. 1029-1054.)

eferente y un aumento del K_f simultáneos. Este efecto explica el aumento asociado de la fracción de filtración. Además, el ANP induce la dilatación de vasos que han experimentado previamente los efectos constrictores de la noradrenalina, la ANG II, la vasopresina y otros compuestos. La redistribución del flujo sanguíneo intrarrenal hacia la médula también puede contribuir al lavado de solutos, aunque esta respuesta también puede ser consecuencia de un efecto directo del ANP sobre los tubos colectores medulares internos que reduce la reabsorción de sodio.

El ANP también ejerce su acción natriurética mediante la supresión de la secreción de renina (Laragh, 1985). Esta acción se debe parcialmente al aumento de la carga filtrada de sodio y cloro que llega a la mácula densa. Estudios in vitro también mostraron una reducción de la secreción de renina secundaria al aumento del nivel de cGMP en las células yuxtaglomerulares inducido por el ANP. Además, el ANP inhibe en forma selectiva la secreción basal de aldosterona y bloquea la secreción de aldosterona inducida por la ANG II, si bien no ejerce efectos en la producción de cortisol.

La insuficiencia cardíaca se asocia con un aumento del nivel de ANP y su segundo mensajero, cGMP (Cody y col., 1986; Winaver y col., 2000). Sin embargo, en presencia de una insuficiencia cardíaca severa se observa una atenuación de las respuestas renales al ANP, incluida la excreción urinaria de sodio. No obstante, los resultados de algunos estudios sugieren que a pesar de esta refractariedad renal a la acción del ANP, muchas de las respuestas extrarrenales al compuesto se encuentran preservadas. Específicamente, en la insuficiencia cardíaca humana la infusión de ANP induce una reducción del nivel plasmático de aldosterona a pesar de una elevación persistente de la actividad de la renina plasmática. Además, la infusión de ANP en el corto plazo se ha asociado con una disminución de la resistencia vascular sistémica y la precarga cardíaca y con un aumento del volumen minuto cardíaco en la insuficiencia cardíaca clínica y experimental. Por lo tanto, la preservación de las acciones extrarrenales sugiere que el aumento de la secreción de ANP por parte del corazón insuficiente representaría un mecanismo compensatorio que en cierta medida contrarresta la sobrecarga circulatoria.

Hormona paratiroidea

La administración de hormona paratiroidea (PTH) a animales paratiroidectomizados indujo una disminución significativa del IFG de la nefrona a través de una reducción del K_f sin que se observara una disminución del FSR (Ichikawa y col., 1978). Además, la reducción del IFG asociada con la hipercalcemia depende de una disminución del K_f que se relaciona con la PTH y puede ser abolida mediante la paratiroidectomía (Humes y col., 1978). El pretratamiento con el antagonista de los receptores de ANG II saralasina suprime esta declinación del K_f relacionada con la PTH. En consecuencia, los efectos glomerulares de la PTH serían mediados por la ANG II, la que es estimulada por la producción de cAMP (Brenner y col., 1982).

Vasodilatadores

Óxido nítrico

En 1980 Furchgott y Zawadski observaron que la relajación vascular inducida por la acetilcolina no era prevenida por la inhibición del agente vasodilatador prostaciclina en los vasos sanguíneos con un endotelio indemne. Más tarde se demostró que el factor de relajación derivado del endotelio (FRDE) responsable de este fenómeno era el NO. **La síntesis de NO por parte del endotelio vascular es un importante factor determinante del tono vascular que, en condiciones normales, contribuye a la regulación de la presión arterial sistémica y el flujo sanguíneo hacia lechos vasculares regionales** (Umans y Levi, 1995; Marsden y col., 2000).

La producción de NO tiene lugar en muchas células en respuesta a diversos estímulos (Moncada y Higgs, 1993; Marsden y col., 2000). La enzima responsable de la síntesis de NO a partir del precursor arginina es la NO sintasa. Todas las isoformas de esta enzima contienen hemo y actúan sobre el mismo sustrato (arginina), que es oxidado a NO y citrulina. **La isoforma endotelial es estimulada mediante mecanismos dependientes de receptores por diversos compuestos vasoactivos, entre ellas acetilcolina, bradicinina, serotonina y otras sustancias derivadas de las plaquetas y el sistema de coagulación.** Además, ciertas fuerzas mecánicas (p. ej., el estrés de corte ejercido por la sangre circulante) también estimulan la producción de NO mediante esta isoforma enzimática.

En el ser humano se han identificado tres genes para la NO sintasa: neuronal (*NOS1*), inducible (*NOS2*) y endotelial (*NOS3*) (cuadro 6-1) (Marsden y col., 2000). La NO sintasa se expresa en forma constitutiva (dependiente del Ca^{2+}/calmodulina; cNOS) en los tejidos endotelial y nervioso, en los que la síntesis y la liberación de NO son rápidas y no requieren la síntesis de nuevas proteínas. Por el contrario, la NOS inducible (independiente del Ca^{2+}/la calmodulina; iNOS), presente en los macrófagos, las células mesangiales, los miocitos cardíacos y otros tipos celulares, depende de la expresión genética de novo. La actividad de la iNOS es estimulada por lipopolisacáridos bacterianos, citocinas proteicas (p. ej., interleucina-1, factor de necrosis tumoral-α, interferón-γ), la hipoxia y otros factores. Esta enzima participa en las defensas del huésped contra patógenos intracelulares, entre ellas *Mycobacterium tuberculosis* y *Listeria monocytogenes* (Nathan, 1992, 1997).

Cuadro 6-1. *Genes de la óxido nítrico sintasa humana*

Isoforma de NOS	*Neuronal*	*Inducible*	*Endotelial*
Célula prototípica	Neuronas	Macrófagos	Células endoteliales
Cromosoma humano	12q24.2	17q11.2-12	7q35-36
Nomenclatura	*NOS1*	*NOS2*	*NOS3*
Dependencia del calcio	+	–	+
Localización subcelular	Citosólica	Citosólica	Particulada

Adaptado de Marsden PA, Bitzan M, Abraham A: Reactive nitrogen and oxygen intermediates and the kidney. En Brenner BM [ed.]: Brenner and Rector's The Kidney, 6ª ed., Philadelphia, WB Saunders, 2000 pp 701-755.

Después de ser producido en las células endoteliales el NO se difunde hacia el músculo liso vascular vecino, en donde estimula la guanilil ciclasa soluble, aumenta los niveles de cGMP y en consecuencia dilata los vasos sanguíneos. El NO es rápidamente inactivado por el anión superóxido, el oxígeno y la fijación a la hemoglobina (Simonson y Dunn, 1993). **Los inhibidores competitivos de la NO sintasa (p. ej., NG-monometil-L-arginina [L -NMMA]) reducen la producción de NO y son potentes vasoconstrictores capaces de reducir el flujo sanguíneo regional y aumentar la presión arterial sistémica.** Estas observaciones indican que la vasodilatación mediada por el NO contribuye significativamente al tono vascular basal (Umans y Levi, 1995; Cowley y col., 1995; Miyata y Cowley, 1999).

Efectos sobre la función renal

Varios estudios experimentales indican que el NO tiene efectos directos sobre la función vascular y tubular. Por ejemplo, la administración aguda por vía IV o la administración en el curso de varias semanas en el agua potable de antagonistas de la NO sintasa a animales de experimentación inducen efectos pronunciados sobre la microcirculación glomerular. Las alteraciones características que se producen durante la inhibición de la NO sintasa incluyen aumentos marcados de la resistencia en las arteriolas aferentes y, sobre todo, las arteriolas eferentes, que conducen a un aumento de la presión capilar glomerular y una disminución del FSR. Durante la inhibición de la NO sintasa también se observa una disminución significativa dependiente del K_f (Simonson y Dunn, 1993; Romero y col., 1995; Cowley y col., 1995). Estas alteraciones microcirculatorias se acompañan de una reducción importante de la reabsorción de sodio en los túbulos proximales. Además, estas modificaciones de la hemodinamia y la función excretora renales se acompañan de hipertensión sistémica. **Las reducciones del IFG y el flujo plasmático glomerular asociadas con la inhibición sistémica de la NO sintasa pueden prevenirse mediante el bloqueo farmacológico simultáneo de los receptores para la ET y la ANG II** (Qiu y Baylis, 1999).

El incremento agudo de la presión arterial que tiene lugar durante la inhibición sistémica de la NO sintasa promueve un aumento de la excreción urinaria de Na^+. Sin embargo, si se impide el aumento de la presión de perfusión intrarrenal, la inhibición de la NO sintasa se asocia con un efecto antinatriurético y antidiurético (Umans y Levi, 1995). **La médula renal aparentemente constituye un sitio importante para esta natriuresis mediada por el NO** (Cowley y col., 1995; Miyata y Cowley, 1999). Por ejemplo, la infusión de un inhibidor de la NO sintasa directamente en el intersticio medular renal se asoció con una reducción del flujo sanguíneo medular, la presión intersticial medular y la excreción de Na^+ y agua sin que se observasen alteraciones del IFG, el FSR o la presión arterial. Inversamente, la infusión intrarrenal de bradicinina aumenta el flujo sanguíneo medular y promueve la natriuresis y la diuresis (Roman y col., 1988). Estos efectos de la bradicinina serían mediados por el NO dado que pueden ser bloqueados mediante la inhibición de la NO sintasa (Cowley y col., 1995). La posibilidad de que el NO también desempeñe un papel en el balance del Na^+ es sugerida por la relación directa que existe entre la ingestión de Na^+ en la dieta y la excreción urinaria de los productos de degradación del NO (nitrato y nitrito) (Umans y Levi, 1995).

La NO sintasa se ha localizado en las células de la mácula densa de la rama gruesa ascendente del asa de Henle y es activada por la reabsorción de líquido tubular (Wilcox y col., 1992b). Estas células son componentes del aparato yuxtaglomerular que regulan la secreción de renina y contribuyen a la respuesta de RTG (véase antes) (Briggs y Schnermann, 1995). Este sistema de retroalimentación ha sido implicado en la regulación de la liberación de renina, la autorregulación renal y la homeostasis de los líquidos y la presión corporales en el largo plazo. No obstante, el papel desempeñado por el NO como regulador potencial de la secreción de renina no ha sido completamente elucidado.

Glucocorticoides

La administración de glucocorticoides durante un período prolongado se asocia con un aumento del IFG (Baylis y Brenner, 1978). Este aumento se debe sobre todo a una reducción significativa de la resistencia en las arteriolas aferente y eferente y al incremento resultante del FSR.

Papel de los capilares peritubulares en la reabsorción de líquido

Cerca del 99% de los 180 L que constituyen el filtrado glomerular que se genera diariamente es reabsorbido por los túbulos renales para pasar a la circulación posglomerular. La reabsorción de líquido por parte de los capilares peritubulares es un proceso comparable al proceso de filtración descrito antes dado que es el resultado neto de una diferencia de las fuerzas hidrostática y osmótica entre el espacio intersticial y los capilares. Esta relación puede expresarse de la siguiente manera:

$$PR = K_f [(\Pi c - \Pi i) - (Pc - Pi)]$$

donde
PR = reabsorción por los capilares peritubulares
K_f = coeficiente de reabsorción
Π_c = presión osmótica capilar
Π_i = presión osmótica del líquido intersticial
P_c = presión hidrostática del líquido capilar
P_i = presión hidrostática del líquido intersticial

Los valores Πi y P_i son aproximadamente equivalentes (6 y 8 mm Hg) y en consecuencia tienden a anularse entre sí. Por el contrario, en el momento en que el plasma egresa de la arteriola eferente su presión coloidosmótica es mayor (35 mm Hg) y su presión hidrostática es menor (20 mm Hg) que cuando ingresó al glomérulo. Este fenómeno implica la presencia de una fuerza de reabsorción neta en la porción inicial del capilar peritubular. El líqui-

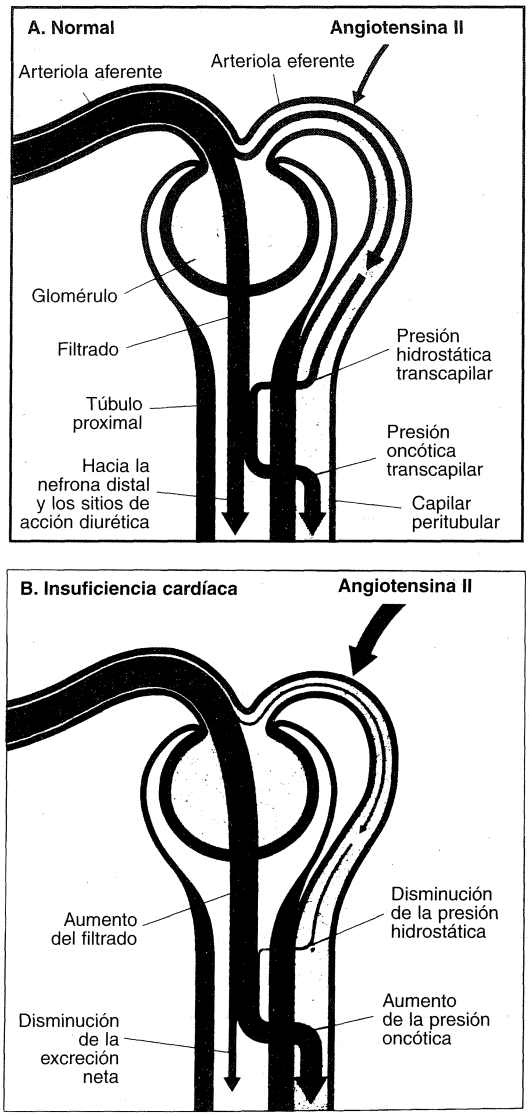


Fig. 6-8. Efectos de la angiotensina II sobre la hemodinamia de los capilares glomerulares y peritubulares en riñones de sujetos normales (**A**) y pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (**B**). Las respuestas hemodinámicas renales de **B** son similares a las observadas en pacientes con aumento del nivel plasmático de angiotensina II como consecuencia de una disminución del volumen líquido extracelular efectivo secundaria a depleción de sodio, cirrosis o síndrome nefrótico. (**A** y **B** de Smith TW, Kelley RA: Hosp Pract 1991; 26[11]:127.)

do se reabsorbe a lo largo de la extensión de estos vasos, con una reducción de la Πc acompañada de una pequeña reducción de la P_c. Las alteraciones de la fracción de filtración modifican estas fuerzas físicas y en consecuencia afectan el índice de reabsorción en los capilares peritubulares (fig. 6-8). Un aumento de la fracción de filtración promueve la reabsorción a través de del aumento de la Πc y la reducción de la P_c; una disminución de la fracción de filtración reduce la reabsorción (Arendhorst y Navar, 1992). Las perturbaciones de estas respuestas contribuyen a una retención excesiva de sodio en ciertos estados edematosos como la insuficiencia cardíaca congestiva, la cirrosis y el síndrome nefrótico (Schrier, 1988; Blumenfeld y Laragh, 1994; Martin y col., 1998; Winaver y col., 2000).

Al igual que la membrana capilar glomerular, los capilares peritubulares son relativamente impermeables a las proteínas; esto los diferencia de los capilares linfáticos, los cuales se localizan sobre todo en la corteza renal y son sumamente permeables a las proteínas y el líquido. **Las proteínas que escapan hacia el exterior de los capilares retornan a la circulación a través de los linfáticos renales.** En condiciones normales la tasa del flujo linfático renal equivale solo a un 1% de la plasmática, aunque se incrementa en presencia de un aumento de la presión venosa renal, un aumento de la presión ureteral y otros estados asociados con un aumento de la presión intersticial (Arendhorst y Navar, 1992).

Las arteriolas eferentes provenientes de las nefronas yuxtaglomerulares se ramifican para dar origen a los vasa recta, los cuales descienden en la profundidad de la médula renal y se asocian íntimamente con las asas de Henle y los tubos colectores. La circulación medular renal se caracteriza por un flujo sanguíneo bajo y un intercambio por contracorriente muy eficiente. Este sistema promueve el shunt de líquido desde las ramas descendentes hacia las ramas ascendentes del asa de Henle con atrapamiento simultáneo de líquido y solutos de bajo peso molecular en el área de la horquilla del asa en la médula interna después de la reabsorción de líquido desde los túbulos (Dworkin y col., 2000).

Los segmentos nefronales medulares son susceptibles a la hipoxia debido a sus altas demandas metabólicas y su limitado flujo sanguíneo. El NO induce la vasodilatación de los vasa recta y por lo tanto participa directamente en la regulación del flujo sanguíneo y la oxigenación medulares. La inhibición de la NO sintasa reduce el FSR en un 25% y la Po_2 medular en un 50%, este efecto es revertido por la L-arginina. Sin embargo, la administración de ET o noradrenalina no se asocia con una disminución del contenido de oxígeno medular, lo que sugiere un efecto específico del NO independiente de la vasoconstricción medular propiamente dicha (Marsden y col., 2000).

En ausencia de alteraciones de los factores nerviosos y endocrinos un aumento de la presión arterial media (PAM) de 10 mm Hg se acompaña de una duplicación de la excreción de sodio. Esta respuesta natriurética-inducida por la presión arterial es gobernada por mecanismos posglomerulares, entre ellos los incrementos del flujo sanguíneo medular y la presión intersticial medular. Por lo tanto, la inhibición de la NO sintasa induce reducciones del flujo sanguíneo papilar y la presión intersticial y suprime la respuesta natriurética al aumento de la presión de perfusión renal (Cowley y col., 1995; Miyata y Cowley, 1999). Este efecto revierte después de la infusión de L-arginina.

Evaluación clínica del índice de filtración glomerular

La depuración (clearence) renal de una sustancia, definida como el volumen virtual de plasma por unidad de

tiempo a partir del cual la sustancia es depurada en forma completa, se expresa por la siguiente ecuación:

$$C_i = U_i x\ V/P_i$$

donde x es la sustancia, U_i y P_i son las concentraciones de la sustancia en la orina y el plasma, respectivamente; V es el flujo de orina y C_i es la depuración (Schuster y Seldin, 1992).

En el caso de una sustancia depurada exclusivamente por filtración glomerular que no es reabsorbida ni secretada por los túbulos la excreción renal es determinada exclusivamente por el IFG y la concentración de la sustancia en el plasma:

$$U_i x V = IFG x\ P_i$$

$$IFG = U_i x V/\ P_i$$

$$IFG = C_i$$

Inulina

La inulina, un polímero de la fructosa de 5.200 daltons de origen vegetal, es un ejemplo de sustancia que se elimina exclusivamente por filtración glomerular. La depuración de la inulina, y por lo tanto su IFG, se determina midiendo la concentración de inulina en muestras de orina y plasma obtenidas durante la infusión IV de inulina.

Creatinina

Aunque la depuración de inulina representa el indicador más certero del IFG, este método es engorroso y requiere recursos de laboratorio especiales (Levey y col., 1991); por este motivo, la depuración de inulina no se utiliza para la evaluación del IFG en la práctica clínica cotidiana. Con esta finalidad se recurre más comúnmente a la determinación del nivel de ciertos compuestos endógenos (p. ej., creatinina). La creatinina es generada por un proceso de conversión no enzimática a partir de la creatina y la fosfocreatina, las que se encuentran presentes en el tejido muscular. La creatinina es una molécula pequeña (113 daltons) que es libremente filtrada por el glomérulo y no es metabolizada por el riñón. Sin embargo, la creatinina es secretada por el transportador de calcio orgánico de los túbulos proximales. En consecuencia, **la depuración de creatinina (C_{cr}) no depende exclusivamente de la filtración glomerular sino que también refleja la secreción tubular** (Doolan y col., 1962). **Dicho de otro modo, la C_{cr} excede al IFG en todos los niveles de la función renal** (Levey y col., 1991).

La determinación de los niveles séricos, plasmáticos y urinarios de creatinina mediante el ensayo colorimétrico tradicional se asocia con un falso aumento de aproximadamente un 20% debido a la presencia normal en los líquidos corporales de sustancias de reacción cruzada (p. ej., glucosa, proteínas, urato, piruvato) (Levey y col., 1991). Además, otros cromógenos no creatinina (p. ej., cefalosporinas) también pueden asociarse con un falso aumento del nivel sérico de creatinina. Los métodos con el autoanalizador y la imidohidrolasa, que se utilizan con mucha frecuencia en la actualidad, se han modificado a fin de eliminar la mayoría de estas sustancias que interfieren con el ensayo (Osberg y Hammond, 1978). Además de estos problemas metodológicos, la medición del nivel sérico de creatinina está sujeta a variaciones significativas; el coeficiente de variación para las determinaciones repetidas en un individuo dado es del 11% si el IFG es mayor de 30 mL/min (Levey y col., 1991). La sobreestimación del nivel sérico (pero no el urinario) de creatinina mediante la reacción de Jaffé compensa el exceso de creatinina en la orina secundario a la secreción tubular.

La diferencia absoluta entre la C_{cr} y el IFG es máxima dentro de un espectro de IFG de 40 a 80 mL/min/1,73m^2, donde la relación C_{cr}/IFG es de 1,5 a 2. En presencia de un IFG por debajo de estos valores la diferencia absoluta entre la C_{cr} y el IFG es menor, pero la relación C_{cr}/IFG puede incrementarse (Shemesh y col., 1985).

La C_{cr} se evalúa recolectando una muestra de orina de 24 horas y midiendo la determinación de la concentración de creatinina en esa muestra y en una muestra de suero obtenida al final del período de recolección de orina de 24 horas (Kasiske y Keane, 2000). La principal fuente de error radica en la incompleta recolección de la orina. Las fórmulas siguientes, derivadas de pacientes sin enfermedad renal o hepática, pueden utilizarse para determinar si la cantidad de creatinina estimada es apropiada para la edad y el peso corporal del paciente y en consecuencia si la recolección de la muestra de orina de 24 horas ha sido correcta:

$$\text{Para los hombres: } U_{cr}V = 28{,}2 - (0{,}172 \times \text{edad})$$

$$\text{Para las mujeres: } U_{cr}V = 21{,}9 - (0{,}115 \times \text{edad})$$

donde la excreción de creatinina (U_{cr}V) se expresa como miligramos por kilogramo por día y la edad se expresa en años. Esta estimación se ve afectada por factores que modifican el pool de creatinina, entre ellos la ingestión de proteína animal y la presencia de un trastorno asociado con pérdida muscular (Levey y col., 1991).

El valor de C_{cr} en el caso de un individuo dado puede estimarse a partir de la fórmula descrita por Cockcroft y Gault (1976), en la que la estimación se basa en la edad, el sexo y la masa corporal magra:

$$\text{En el caso de los hombres: } C_{cr} = (140 - \text{edad}) \times \frac{\text{peso corporal}}{(P_{cr} \times 72)}$$

$$\text{En el caso de las mujeres: } C_{cr} = (140 - \text{edad}) \times \frac{\text{peso corporal}}{(P_{cr} \times 85)}$$

donde la C_{cr} se expresa como mililitros por minuto, la edad en años, el peso en kilogramos y la creatinina plasmática en miligramos por decilitro. Cuando se utiliza esta fórmula deben tenerse presentes los siguientes facto-

res: 1) el cálculo se basa en la masa corporal magra, lo que implica que, en pacientes obesos o edematosos, el resultado puede sobreestimar el valor real y 2) se presupone que la producción y el volumen de distribución de creatinina se encuentran en estado de equilibrio, pero en ciertas situaciones, como la rabdomiólisis, esta premisa puede ser incorrecta (Levey y col., 1991).

Urea

En las personas normales la fuente principal de urea es el metabolismo de las proteínas de la dieta. La urea es sintetizada sobre todo en el hígado y luego se distribuye a través del agua corporal. Los riñones excretan aproximadamente un 75% de la urea total y el 25% restante es metabolizado a CO_2 y NH_3 en el tracto gastrointestinal; el NH_3 es reciclado para volver a formar urea en el hígado (Carlsson y Harrington, 1993). El nivel sanguíneo de nitrógeno ureico depende de otros factores, incluidos la ingestión proteica alimentaria y la tasa catabólica proteica.

La urea es una molécula pequeña (PM = 60) que es libremente filtrada por el glomérulo. **Aproximadamente un 40 a 50% de la urea filtrada es reabsorbida por los túbulos proximales independientemente del estado de hidratación. Durante la antidiuresis la urea es secretada en el asa de Henle, de manera que la cantidad de urea ofrecida a la primera porción de la nefrona distal puede ser mayor que la carga filtrada. Una fracción significativa de urea es reabsorbida por los tubos colectores medulares; este proceso determina que solo un 30 a 40% de la carga filtrada de urea sea excretada durante la antidiuresis** (cuadro 6-2).

Por el contrario, durante la diuresis no se producen procesos de secreción ni reabsorción más allá de la nefrona proximal, lo que determina que la depuración de urea equivalga a alrededor del 55-60% del IFG (Chasis y Smith, 1938; Bankir y Trinh-Trang-Tan, 2000).

El transporte facilitado de urea es mediado por proteínas de membrana que han sido identificadas y clonadas (Bankir y Trinh-Trang-Tran, 2000). La UT1 es regulada por la vasopresina, se localiza en el tubo colector terminal y se expresa en la membrana apical. La UT2 es el transportador de urea de la porción distal de la rama delgada descendente del asa de Henle. La UT2 se localiza en las membranas apical y basolateral, lo que permite la difusión de urea desde los vasa recta ascendentes hacia las ramas delgadas descendentes. La UT3 es vascular y se localiza en los eritrocitos y en las células endoteliales vasculares de los vasa recta descendentes. La presencia de transportadores de urea en los túbulos renales, los vasos sanguíneos y los eritrocitos facilita el reciclado de la urea hacia la médula renal interna.

La depuración de urea no es un indicador preciso del IFG. No obstante, una baja relación depuración de urea/depuración de creatinina (C_u/C_{cr} puede ser útil para evaluar el mecanismo de la insuficiencia renal. Los pacientes con una disminución marcada del IFG excretan una fracción importante de la urea filtrada: cuando el IFG es menos del 20% del valor normal, la depuración de la urea aumenta hasta un 70% del IFG o más (Chasis y Smith, 1938).

Cuadro 6-2. *Factores que afectan el transporte tubular de urea (excreción fraccionada de urea)*

Aumento de la excreción fraccionada
Factores dietarios
Diuresis hídrica
Comida con abundante contenido de proteínas (con niveles de vasopresina normales)
Hormonas
Deficiencia de vasopresina o respuesta atenuada a la vasopresina (diabetes insípida)
Glucagón
Glucocorticoides
Prostaglandinas (PGE_1, PGE_2), leucotrieno B_4
SIADH (con expansión del volumen)
Otros
Insuficiencia renal crónica
Anemia falciforme
Reducción de la excreción fraccional de urea
Dieta
Ingesta proteica reducida
Otros
Inhibición de las prostaglandinas
Hiponatremia inducida por diuréticos

SIADH, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.
Adaptado de Bankir L, Trinh-Trang-Tan M-M: Urea and the kidney. En Brenner BM [ed.]: Brenner and Rector's The Kidney, 6ª ed., Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 637-679.

Sitios de reabsorción de sodio en la nefrona

Túbulos proximales

Los túbulos proximales reabsorben aproximadamente un 60 a 70% del filtrado glomerular (fig. 6-9). El proceso de reabsorción en este segmento es isoosmótico y es impulsado sobre todo por la bomba Na^+-K^+-ATPasa localizada en la membrana basolateral (Moe y col., 2000). **Esta bomba mantiene una concentración intracelular de sodio reducida y en consecuencia crea un gradiente electroquímico para el transporte transepitelial de sodio junto con otros solutos filtrados.** El ingreso de sodio es pasivo y se produce mediante un mecanismo electrogénico a través de canales luminales o puede asociarse con el transporte de otros solutos por mecanismos mediados por transportadores. Un ejemplo es el antiportador Na-H, que representa el segundo factor determinante más importante de la reabsorción tubular proximal de sodio y agua, además de desempeñar un papel en la reabsorción de bicarbonato. Además, la ANG II estimula directamente el intercambio Na-H, lo que explica parcialmente la acción de esta hormona en la regulación del volumen corporal. Los líquidos y solutos reabsorbidos por el túbulo proximal ingresan en el espacio intercelular (véase más adelante). Los factores hemodinámicos relacionados con los capilares peritubulares determinan si tiene lugar la reabsorción por parte de los capilares o el escape retrógrado hacia la luz tubular (Weinstein, 1992).

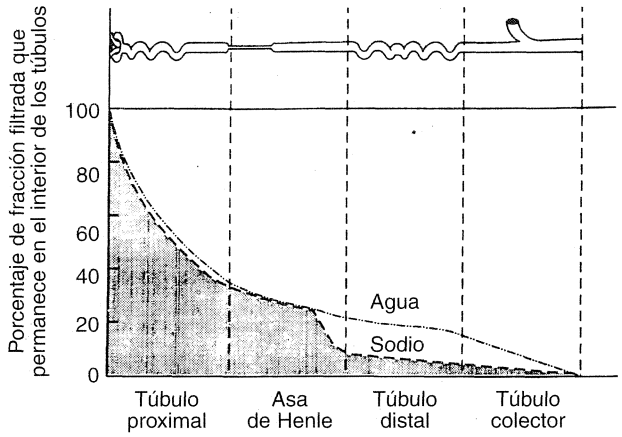


Fig. 6-9. Porcentajes de fracciones filtradas de sodio y agua remanentes en el interior de los túbulos en distintos segmentos de la nefrona. Nótese que en los túbulos proximales tiene lugar la reabsorción concurrente de sodio y agua. A partir del segmento final de los túbulos proximales el sodio y el agua se reabsorben en forma independiente. (De González-Campoy JM, Knox FG: Integrated responses of the kidney to alterations in extracellular fluid volume. En Seldin DW, Giebisch G [eds.]: The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2ª ed., New York, Raven, 1992, págs. 2041-2097.)

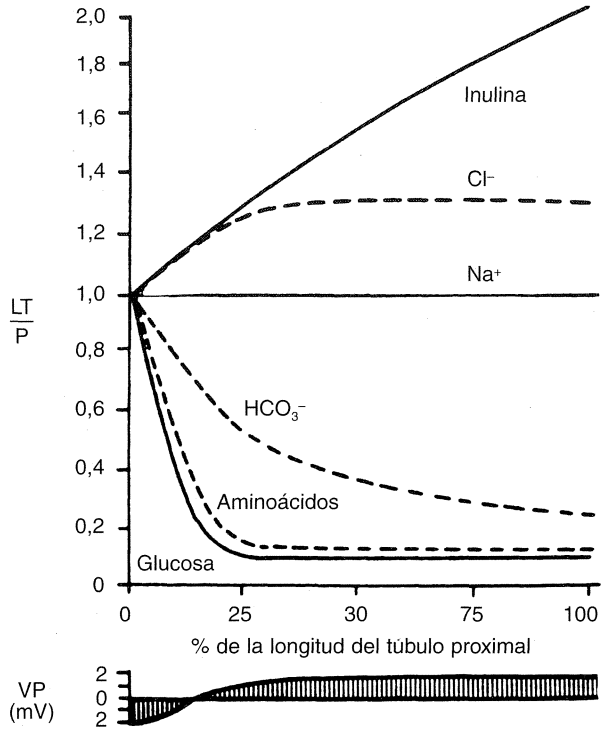


Fig. 6-10. Cambios en la composición del líquido tubular proximal a lo largo de la nefrona de los mamíferos. LT/P, relación etre la concentración en el líquido tubular y la concentración plasmática; VP, volumen plasmático. (De Rector FC [h.]: Sodium, bicarbonate, and chloride absortion by the proximal tubule. Am J Physiol, 1983; 244:F461-F471.)

Aunque la mayor parte del filtrado glomerular se reabsorbe en los túbulos proximales, existen diferencias importantes entre las cantidades de solutos individuales reabsorbidos en este segmento de la nefrona: en este nivel se reabsorbe casi la totalidad de la glucosa y los aminoácidos filtrados, pero solo se requieren alrededor del 70% del sodio filtrado (fig. 6- 10) (Rose, 1989; Moe y col., 2000). La cantidad de filtrado reabsorbido por los túbulos proximales se correlaciona estrechamente con el IFG mediante un mecanismo conocido con el nombre de *balance glomerulotubular.* Esta correlación determina que toda alteración del IFG se acompañe de una alteración directamente proporcional de la reabsorción proximal de manera que la reabsorción tubular fraccional permanezca constante (Rose, 1989; Wilcox y col., 1992a).

Asa de Henle

El asa de Henle está compuesta por cuatro segmentos: la rama descendente, la rama delgada ascendente, la rama gruesa ascendente medular y la rama gruesa ascendente cortical. Estos segmentos se combinan para reabsorber aproximadamente un 25 a 40% de la carga filtrada de sodio (Reeves y Andreoli, 1992).

El líquido que ingresa al asa de Henle desde los túbulos proximales es isotónico con respecto al plasma. A diferencia de los túbulos proximales, la rama delgada ascendente y la rama gruesa ascendente medular son relativamente impermeables al agua (Hebert y col., 1981, 1987). A medida que el sodio es reabsorbido a lo largo de la rama gruesa ascendente medular por el cotransportador Na-K-2Cl la osmolalidad del líquido tubular disminuye hasta alrededor de 50 mOsm/kg en el momento en que egresa del asa de Henle. **Los solutos reabsorbidos por el asa de Henle de las nefronas yuxtaglomerulares se acumulan en la médula renal, lo que incrementa la tonicidad del intersticio medular. Este proceso permite la excreción de una orina con una dilución máxima durante la sobrecarga de agua en presencia de niveles reducidos de AVP o de una orina muy concentrada durante la deshidración en presencia de altos niveles de AVP** (véase más adelante).

La rama gruesa ascendente reabsorbe aproximadamente un 15 a 20% de la carga filtrada de NaCl (Hebert, 1999). Durante la antidiuresis, el transporte de Na a través de la membrana apical de este segmento es acoplado con un ion K^+ y dos iones Cl^+ por el cotransportador Na-K-2Cl (fig. 6-11). Para que el sistema funcione es necesario que cada uno de estos iones ocupe su sitio de fijación en el cotransportador. Sin embargo, el K retorna al líquido tubular a través de canales de conductancia para el potasio. **Este proceso de reciclado del potasio se asocia con dos consecuencias principales: 1) la reposición del K en el líquido de la rama gruesa ascendente que posibilita la reabsorción por parte de Na-K-2Cl de la importante carga filtrada de Na que ingresa a la rama gruesa ascendente y 2) el reciclado del K hacia la luz tubular genera un voltaje transepitelial con positividad luminal que promueve una corriente paracelular responsable del transporte del 50% de la cantidad total de Na reabsorbida por la rama gruesa ascendente.** El pequeño canal de conductancia apical para el reciclado del K en la rama gruesa as-

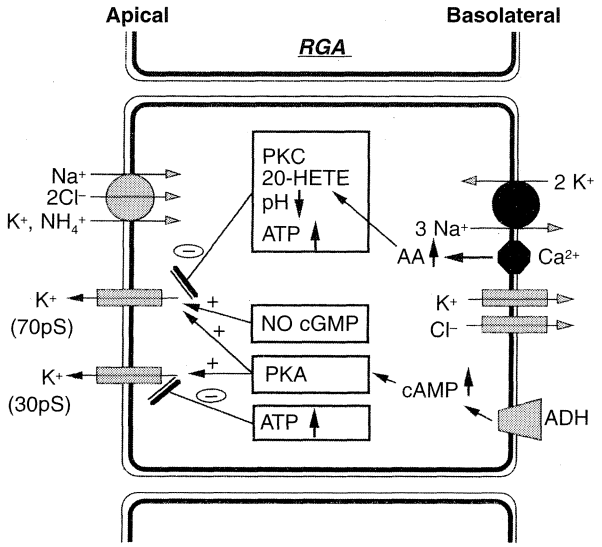


Fig. 6-11. Modelo que ilustra los elementos principales del mecanismo de absorción de NaCl por la rama gruesa ascendente (RGA) medular. AA, ácido araquidónico; ADH, hormona antidiurética; ATP, adenosina trifosfato; cAMP, adenosina monofosfato cíclica; cGMP, guanosina monofosfato cíclica; 20-HETE, ácido 20-hidroxieicosatetraenoico; NO, óxido nítrico; PKA, proteincinasa A; PKC, proteincinasa C. (De Giebisch G, Malnic G, Berliner RW: Renal transport and control of potassium excretion. En Brenner BM [ed.], Brenner and Rector's The Kidney, 6ª ed., Philadelphia, WB Saunders, 2000, págs. 417-444.)

cendente ha sido clonado de la médula externa de la rata y se designó con el nombre de *ROMK*. Las características de ROMK son similares a las de los pequeños canales de conductancia para K presentes en las membranas apicales de la rama gruesa ascendente y de las células principales en los tubos colectores corticales (TCC) (Giebisch y col., 2000).

Los diuréticos del asa interfieren con el pasaje transepitelial de NaCl en la rama gruesa ascendente. Los diuréticos clínicamente eficaces para inhibir el cotransportador Na-K-2Cl incluyen la bumetanida (Bumex®), la furosemida (Lasix®), la torsemida (Demadex®) y el ácido etacrínico (Edecrin®). Los bloqueantes del canal ROMK, como los agentes del tipo de la sulfonilurea, tienen la propiedad de inducir natriuresis en la rama gruesa ascendente y el TCC (Hebert, 2000). El bloqueo de los canales apicales de K en la rama gruesa ascendente conduce a la natriuresis debido a que la concentración luminal de K disminuye hasta un nivel inapropiado para el funcionamiento normal del cotransportador Na-K-2Cl. Además, los bloqueantes de ROMK reducen la secreción en los TCC y en consecuencia promueven natriuresis sin caliuresis.

Los cotransportadores Na-K-2Cl, K-Cl y Na-Cl componen una superfamilia de cotransportadores de catión-cloro (Mount y col., 1997). Se clonaron dos genes para Na-K-2Cl (Slc12a1 y Slc12a2). Slc12a1 se expresa en la rama gruesa ascendente y la mácula densa. La inyección de mRNA sintético derivado de DNA complementario de Slc12a1 en oocitos de *Xenopus laevis* confirió una función de transporte iónico y sensibilidad a un diurético del asa, la bumetanida, pero no a los diuréticos tiazídicos. Slc12a2 se expresa en las células yuxtaglomerulares de la arteriola aferente y el mesangio extraglomerular (Hebert, 1999). El patrón de expresión de estos genes contribuye a explicar el efecto de la furosemida en el bloqueo de la RTG y como estimulante de la secreción de renina.

El síndrome de Bartter abarca un espectro de trastornos autosómicos recesivos caracterizados por depleción del volumen, hipotensión sistémica, hiperaldosteronismo hipereninémico y alcalosis metabólica (Hebert, 1999). Mutaciones del gen Slc12a1 y el gen ROMK han sido ligadas a la variante prenatal del síndrome de Bartter. **En consecuencia, la pérdida de la función Na-K-2Cl apical, sea por el tratamiento con un diurético del asa o por mutaciones de los genes que codifican estos transportadores, conduce al mismo fenotipo; es decir, pérdida de sal con hiperaldosteronismo hiperreninémico.**

Aproximadamente un 10 a 15% de la carga filtrada de NaCl egresa del asa de Henle e ingresa a la nefrona distal. Este segmento nefronal incluye los túbulos contorneados distales, los segmentos conectores y los tubos colectores corticales y medulares. En este nivel se determinan las características de la orina que finalmente será excretada, entre ellas la magnitud de la secreción de potasio, el grado de acidez urinaria y la osmolalidad máxima de la orina (Rose, 1989) (véase más adelante). Estos segmentos tienen la capacidad de generar gradientes de concentración transepitelial importantes, pero la capacidad de reabsorción total es limitada, en parte debido al nivel reducido de Na-K-ATPasa presente en estos segmentos en comparación con los segmentos proximales de la nefrona.

Túbulos contorneados distales

Aproximadamente un 5% del NaCl filtrado es reabsorbido en los túbulos contorneados distales por un cotransportador Na-Cl. Este segmento de la nefrona es escasamente permeable al agua, lo que implica que la dilución de la orina aumenta a medida que se reabsorbe NaCl (Hebert, 1999). **El transporte de Na es inhibido por los diuréticos tiazídicos** (p. ej., metozalona, hidroclorotiazida). Estos diuréticos aparentemente se fijan en el sitio de fijación de Cl sobre la proteína transportadora (Hebert y col., 1981; Hebert, 1999). Los diuréticos de asa no bloquean la reabsorción de NaCl por este transportador.

Los diuréticos tiazídicos también estimulan la reabsorción de Ca por el túbulo contorneado distal. Uno de los mecanismos propuestos para explicar este efecto es la hiperpolarización de las células por las tiazidas, lo que activaría los canales del Ca apicales y estimularía el ingreso de Ca. Otro mecanismo posible es la inducción de la reabsorción de Ca por parte del sistema de intercambio Na/Ca basolateral en respuesta al aumento del gradiente electroquímico secundario a la disminución de la concentración intracelular de Na (Hebert, 1999).

Se han identificado mutaciones del gen que codifica la proteína cotransportadora Na-Cl (Slc12a3). Se ha sugerido que estas anomalías representan mutaciones con pér-

dida de función responsables de la variante de Gitelman del síndrome de Bartter (Simon y col, 1996; Hebert, 1999). Los pacientes con el síndrome de Gitelman presentan hipocalciuria, lo que refleja una estimulación de la reabsorción de calcio en los túbulos contorneados distales semejante a la asociada con los diuréticos tiazídicos. Por el contrario, los pacientes con el síndrome de Bartter prenatal son hipercalciúricos, lo que refleja la disminución de la reabsorción de Ca en el nivel de la rama gruesa ascendente del asa de Henle.

Túbulos colectores corticales

El segmento correspondiente a los TCC está compuesto por dos tipos celulares: las células principales y las células intercaladas. Las células principales representan aproximadamente el 65% de todas las células presentes en este segmento, transportan el sodio y el potasio y son importantes para establecer la concentración urinaria final de estos. La AVP aumenta la permeabilidad de estas células al agua, lo que les permite regular la osmolalidad final de la orina.

La reabsorción de sodio se produce mediante canales de la membrana luminal en respuesta a un gradiente electroquímico generado por la Na^+-K^+-ATPasa (Koeppen y Stanton, 1992; Giebisch y col., 2000). El canal epitelial de Na sensible a la amilorida está compuesto por tres subunidades homólogas: α-ENaC, β-ENaC y γ-ENaC (Fyfe y col., 1998). Los segmentos terminales N- y C- son citoplasmáticos y pueden regular la actividad de los canales. El pasaje de sodio desde la luz hacia el interior de las células a través de un canal de sodio sin un anión acompañante genera una diferencia de potencial con negatividad luminal y en consecuencia es un proceso electrogénico (fig. 6-12) (Palmer y col., 1982, 1993; Pacha y col., 1993). Este fenómeno genera una fuerza que impulsa la secreción de potasio desde las células hacia la luz tubular. A medida que el sodio ingresa en las células es intercambiado por potasio por la acción de la Na^+-K^+-ATPasa de la membrana basolateral y el gradiente para el potasio entre las células y la luz tubular resultante promueve la secreción de potasio a través de un canal del K que se piensa es ROMK (Hebert, 1999). **El bloqueo de los canales del sodio con amilorida suprime el gradiente electroquímico e interrumpe la secreción de potasio** (O'Neil y Boulpaep, 1979). Los factores que aumentan este potencial electroquímico, como el aumento del flujo urinario (mediante una reducción de la concentración luminal de potasio) y la presencia de niveles séricos altos de potasio, promueven un aumento de la secreción de potasio.

La aldosterona estimula directamente la reabsorción de sodio a través de un aumento de la conductancia para el Na^+ en las células principales (fig. 6-13) (Pacha y col., 1993; Palmer y Frindt, 2000; Giebisch y col., 2000). Esta hormona se fija a un receptor citoplasmático y luego es traslocada al núcleo, en donde interactúa con un elemento de respuesta hormonal presente en el DNA (Rossier y Palmer, 1992). Una serie de mecanismos que aún no se establecieron claramente pero que se relacionan con la síntesis de proteínas inducida por la aldosterona aumenta la probabilidad de que se abran canales para el sodio (Verrey y col., 2000). La actividad Na^+-K^+-ATPasa aumenta como consecuencia del mayor ingreso celular de Na^+ más que por un efecto directo de la aldosterona sobre la bomba Na^+-K^+-ATPasa (Palmer y col., 1993). También tiene lugar una estimulación de la secreción de potasio, aunque este fenómeno no se debería a un efecto directo de la aldosterona sobre el canal del K (Pacha y col., 1993; Palmer y Frindt, 2000).

A diferencia de las células principales, las células intercaladas de los TCC contienen una bomba K^+-ATPasa en la membrana luminal (Wingo y Armitage, 1993) (véase más adelante la sección "Regulación de la excreción de potasio"). Es posible que esta característica contribuya a la reabsorción neta de potasio por los TCC en pre-

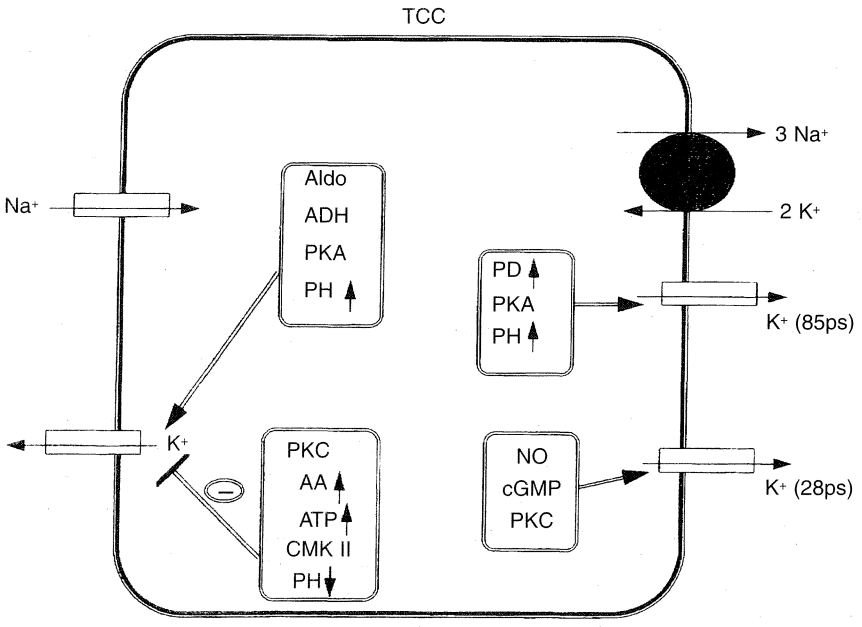


Fig. 6-12. Modelo que ilustra la célula principal de los tubos colectores corticales (TCC). AA, ácido araquidónico; ADH, hormona antidiurética; Aldo, aldosterona; ATP, adenosina trifosfato; CaMK II, calcio/calmodulina cinasa II; cGMP, guanosina monofosfato cíclica; NO, óxido nítrico; PKA, proteincinasa A; PKC, proteincinasa C. (De Giebisch G, Malnic G, Berliner RW: Renal transport and control of potassium excretion. En Brenner BM [ed.], Brenner and Rector's The Kidney, 6ª ed., Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp. 417-444; modificado de Wang W, Hebert SC, Giebisch G: Renal K channels: Structure and function. Annu Rev Physiol 59:413, 1997. Con autorización de *Annual Review of Physiology*, tomo 59 © 1997, por Annual Reviews, www.annualreviews.org.)

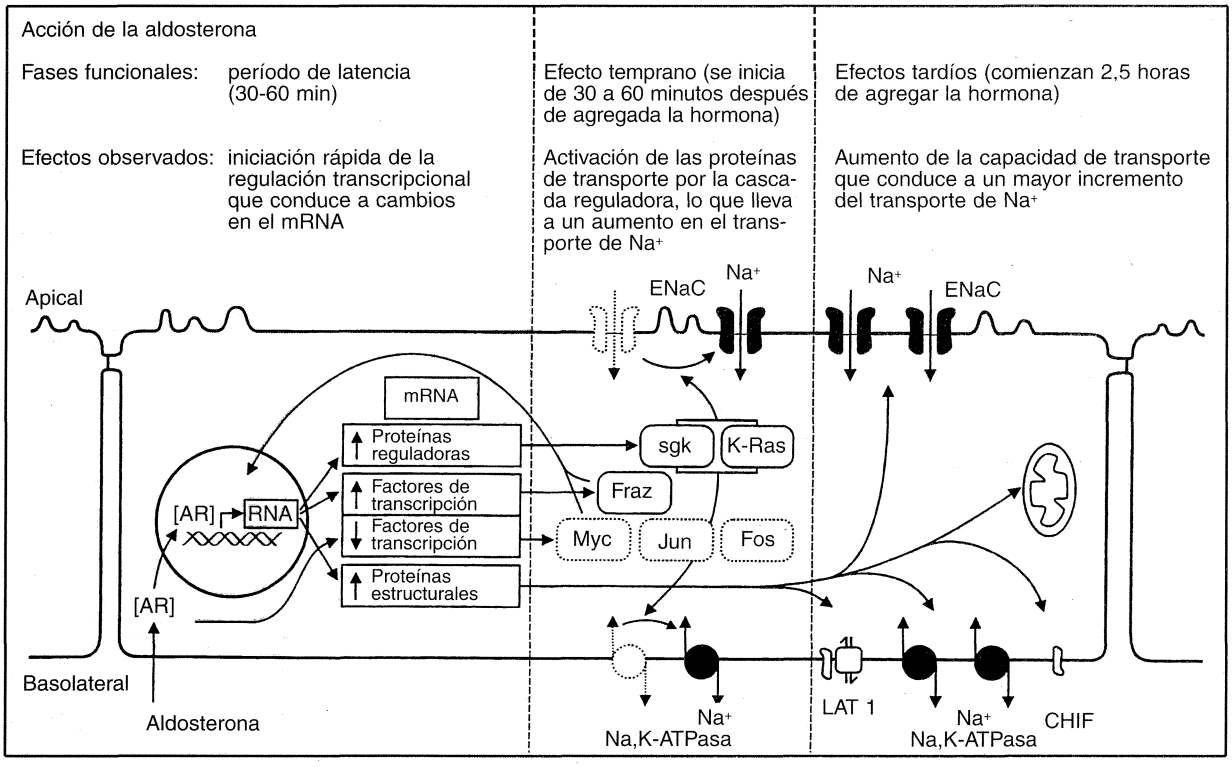


Fig. 6-13. Modelo que ilustra el mecanismo de los efectos de la aldosterona sobre las células epiteliales blanco. AR, receptor para aldosterona; ENaC, canal epitelial de sodio. (De Verrey F, Pearce D, Pfeiffer R y col.: Pleiotropic action of aldosterone in epithelia mediated by transcription and post-transcription mechanisms. Kidney Int 2000;57:1277-1282. Utilizado con autorización.)

sencia de una deficiencia corporal total de potasio importante (véase más adelante).

Túbulos colectores medulares

Los túbulos colectores medulares de la nefrona pueden subdividirse en un segmento medular externo y un segmento medular interno según su localización anatómica. Los tubos colectores medulares externos están compuestos por células que actúan como las células intercaladas presentes en los TCC (véase más adelante la sección dedicada a la excreción del potasio).

El segmento medular interno contribuye sobre todo a la concentración máxima de la orina (Masilamani y col., 2000). Al igual que los tubos colectores corticales y medulares externos, los túbulos colectores medulares internos son permeables al agua solo en presencia de AVP. **Sin embargo, los tubos colectores corticales y medulares externos son impermeables a la urea independientemente de la presencia o la ausencia de AVP.** Esta característica los diferencia de los túbulos colectores medulares internos, en los cuales la alta permeabilidad basal a la urea es incrementada auún más por la AVP (véase más adelante la sección "Regulación del equilibrio líquido").

La reabsorción de sodio tiene lugar en los túbulos colectores medulares internos a través de canales del sodio sensibles a la amilorida similares a los descritos en las células principales de los TCC (Koeppen y Stanton, 1992). Además, el ANP reduce la reabsorción de sodio en este segmento nefronal mediante una disminución de la cantidad de canales del sodio abiertos por un mecanismo mediado en forma cíclica por el cGMP (Lewicki y Protter, 1995).

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

El sistema renina-angiotensina-aldosterona está compuesto por un conjunto de hormonas interactivas de regulación mutua secretadas por los riñones y la corteza suprarrenal que actúan como reguladores en el largo plazo de 1) el balance de sodio y el volumen líquido extracelular (LEC), 2) el balance del potasio y 3) la presión sanguínea arterial efectiva (fig. 6-14). Por lo tanto, este sistema responde a todos los factores, externos e internos, que modifican estos parámetros y, sobre todo, a la ingestión de sal de la dieta (Laragh y Sealey, 1992). Los riñones segregan la enzima renina en respuesta a una diversidad de fenómenos normales y anormales que reducen la presión arterial, la presión de perfusión renal o la carga de cloruro de sodio en los túbulos distales renales. Estos factores incluyen alteraciones del volumen sanguíneo efectivo asociados con la depleción de sodio, el shock, la hemorragia, la ingestión insuficiente de líquido o la insuficiencia cardíaca.

La renina es una aspartil proteasa que pertenece a la misma familia que la pepsina y la catepsina (Laragh y Sealey, 1992). La renina es sintetizada por células especializadas conocidas con el nombre de *células yuxtaglomerulares*, localizadas en la arteriola aferente de cada nefrona (véase fig. 6-6). **Las células yuxtaglomerulares se**

encuentran en estrecha proximidad con las células de la mácula densa de la rama ascendente del asa de Henle y el mesangio extraglomerular en el hilio de los glomérulos y en su conjunto conforman el aparato yuxtaglomerular (Barajas y col., 1995). La síntesis de renina no se limita al aparato yuxtaglomerular; las células productoras de renina son reclutadas en la circulación preglomerular cerca de la unión de las arterias interlobulillares y en las arteriolas eferentes de la circulación posglomerular (Taugner y col., 1981). La secreción de renina es regulada por señales hemodinámicas intrarrenales, hormonales y bioquímicas que se integran en el aparato yuxtaglomerular. Los mecanismos que regulan la secreción de renina son los siguientes:

Mecanismo de la mácula densa: se sabe que la disminución de la oferta del cloruro de sodio a la mácula densa estimula la secreción de renina y que la carga aumentada de cloruro de sodio la suprime. Este afecto dependería del cloro dado que no se observa con otros aniones. Los principales factores determinantes de la oferta de cloro a la mácula densa incluyen la carga filtrada (es decir, el IFG) y la magnitud de la reabsorción por parte de los túbulos proximales y el asa de Henle (Vander y Miller, 1964; Abboud y col., 1979; Briggs y Schnermann, 1995).

Mecanismo barorreceptor: los resultados de estudios experimentales indican la presencia de un barorreceptor localizado en las células yuxtaglomerulares encargado del control de la secreción de renina (Fray y Lusch, 1984; Laragh y Sealey, 1992). El estiramiento de las células yuxtaglomerulares induce la despolarización, lo que determina un aumento del ingreso de calcio mediante canales del calcio sensibles al voltaje. El aumento de la concentración citosólica de calcio suprime la secreción de renina, mientras que la reducción de la concentración citosólica de calcio la incrementa.

Control nervioso: un nivel reducido de actividad nerviosa simpática renal, que no altera la presión de perfusión renal, estimula la secreción de renina (Zayas y col., 1993; DiBona y Kopp, 1995). Una diversidad de reflejos cardiopulmonares y de otro tipo estimulan la secreción de renina a través de esta vía eferente. Esta respuesta es mediada por receptores β_1-adrenérgicos y la activación relacionada de la adenilato ciclasa y la síntesis de cAMP (Osborne y col., 1981).

Cuando la renina ingresa a la circulación sanguínea escinde el decapéptido inactivo angiotensina I (ANG I) a partir del sustrato angiotensinógeno (sustrato de la renina; véase la fig. 6-14) (Laragh y Sealey, 1992). **La ANG I es convertida en el octapéptido ANG II por la ECA, sobre todo en un pasaje único a través de la circulación pulmonar. Sin embargo, la ECA también se localiza en la superficie endotelial de los vasos sanguíneos y circula en el plasma.** Hasta el momento no se ha identificado otra función de la ANG I salvo como precursora de la ANG II.

La ANG II es el primer efector del sistema renina y ejerce las siguientes acciones:

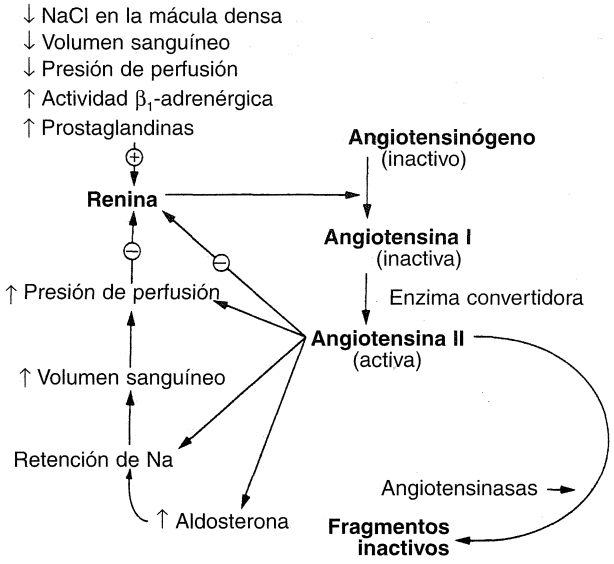


Fig. 6-14. El sistema renina-angiotensina-aldosterona. (Adaptado de Arendhorst WJ, Navar LG: Renal circulation and glomerular hemodynamics. En Schrier RRW, Gottschalk CW [eds.]: Diseases of the Kidney, 5ª ed. Boston, Little, Brown, 1992, págs. 65-117.)

Vasoconstricción arterial: la ANG II se fija a un receptor de membrana conocido con el nombre de receptor AT_1 y localizado en el músculo liso vascular arteriolar (Smith y Timmermans, 1994; Harris e Inagami, 1995). La activación ulterior de la fosfolipasa C y los aumentos relacionados de IP_3 y DAG conducen a un aumento del nivel citosólico de calcio (de Gasparo y col., 1995). A su vez, este aumento del calcio citosólico induce a vasoconstricción. Otros componentes de la vasoconstricción mediada por la ANG II incluyen 1) la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, 2) la inhibición de la adenilato ciclasa y la disminución de la formación de cAMP y 3) la estimulación por la actividad adrenérgica.

Hemodinamia renal: la ANG II reduce el FSR y aumenta la fracción de filtración, fenómenos que reflejan la vasoconstricción predominante de la arteriola eferente (Laragh y Sealey, 1992). Sin embargo, también se ha demostrado que la ANG II induce una vasoconstricción de la arteriola aferente (Mitchell y Navar, 1995). Este efecto ha mostrado amplificar el mecanismo de RTG autorregulador a través del cual el aumento del flujo tubular conduce a la vasoconstricción de la arteriola aferente.

Excreción de sodio y agua: la correlación hemodinámica fundamental existente entre la presión arterial y la excreción renal de sodio determina que un nivel reducido de ANG II induzca la retención de sodio, mientras que en presencia de hipertensión arterial la ANG II se torna natriurética (Laragh y col., 1963; Laragh y Sealey, 1992). La ANG II estimula la reabsorción de diversas maneras. En primer lugar, en respuesta a un aumento de la fracción de filtración tiene lugar un incremento de la presión osmótica capilar peritubular y una disminución de la presión hidrostática. En segundo lugar, la fijación de una concentración reducida de ANG II a los

receptores AT_1 en el segmento S_1 de los túbulos proximales estimula la reabsorción de sodio por el antiportador Na-H mediante un proceso en el cual la adenilato ciclasa es inhibida y los niveles de cAMP disminuyen (Liu y Cogan, 1989). Por el contrario, una concentración más alta de ANG II estimula directamente la biosíntesis y la secreción de aldosterona por la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal (Laragh y Sealey, 1992). Por último, la ANG II promueve la sed y estimula la liberación no osmótica de AVP (Schrier, 1988; Fitzsimons, 1992).

Los efectos biológicos de la angiotensina son mediados por receptores de superficie celular asociados con proteínas G. Los receptores para la angiotensina pueden dividirse en dos clases farmacológicas: receptores de tipo 1 (AT_1) y receptores de tipo 2 (AT_2) según sus afinidades por antagonistas no peptídicos específicos (Coffman, 1998). Se han clonado receptores AT1 de varias especies e identificado dos subtipos (AT_{1A} y AT_{1B}) en ratas y ratones.

La función de los receptores AT_1 se ha evaluado mediante métodos experimentales basados en el uso de antagonistas farmacológicos y técnicas con blancos genéticos. **Estos estudios indicaron que los receptores AT_1 median los efectos fisiológicos que gobiernan la vasoconstricción arteriolar, la regulación del volumen, la homeostasis del potasio y la proliferación celular (véase más adelante). El estudio de ratones con anomalías de subtipos de genes AT_1 (ratones "noqueados") sugiere que el efecto de la ANG II sobre la presión arterial de los ratones sería regulado de manera predominante por los receptores AT1A** (Coffman, 1998).

Los receptores AT_2 se localizan en el cromosoma X y comparten solo una homología del 34% con los receptores AT_1 (Carey y col., 2000). Estos receptores se encuentran ampliamente expresados en los tejidos fetales pero sus niveles disminuyen y luego desaparecen de la mayor parte de los tejidos durante el período neonatal temprano. No obstante, los receptores AT_2 persisten en el cerebro, el miometrio uterino, la glomerular suprarrenal y la médula renal de los adultos. En los elementos glomerulares, tubulares y vasculares renales se ha identificado la proteína AT_2 pero no el mRNA para esta proteína.

El papel desempeñado por los receptores AT_2 en la función renal no se conoce con certeza. Se cuenta con evidencias que sugieren que los receptores AT_2 desempeñarían un papel en la estimulación de sustancias vasodilatadoras renales (p. ej., bradicinina, NO) por parte de la ANG II y que en animales con depleción de Na estos receptores serían estimulados para que liberen cGMP (Carey y col., 2000). Si bien los ratones con una deleción homocigótica del gen AT_2 son normotensos, responden a la infusión de ANG II con un aumento con un aumento excesivo de la presión arterial en comparación con el tipo salvaje ("wild type"). Esta hipersensibilidad a la ANG II se ha atribuido a una deficiencia de la cascada bradicinina-NO-cGMP mediada por AT_2.

La ANG II desempeña un papel principal en el desarrollo renal (Coffman, 1998). En consecuencia, los antagonistas farmacológicos del sistema renina (p. ej., inhibidores de la ECA, bloqueantes de los receptores AT_1) inducen alteraciones estructurales y del desarrollo renales (Coffman, 1998). Además, la inactivación específica de los genes que codifican el angiotensinógeno y la ECA provocan muerte prematura y alteraciones estructurales renales, como hipertrofia vascular, infiltrados inflamatorios intersticiales con destrucción tubular y atrofia de la papila. Estos hallazgos condujeron a pensar que la alteración del gen para los receptores AT_1 también se asociaría con estas anomalías. Sin embargo, los ratones noqueados para AT_{1A} se asocian con una leve disminución de la tasa de supervivencia y presentan solo alteraciones estructurales menores de la médula y la papila renales. Además, los ratones con deficiencia de AT_2 o AT_{1B} tienen tasas de supervivencia normales y una morfología renal normal. Por lo tanto, los mecanismos subyacentes a los efectos de la ANG II sobre el desarrollo renal no se conocen con certeza.

En fecha reciente se despertó un interés considerable por la posible existencia de sistemas renina tisulares locales con distintas funciones fisiológicas. La prorenina, el precursor biosintético de la renina, se ha identificado en tejidos ováricos, placentarios y suprarrenales y se ha sugerido que la prorenina actuaría como autocoide en estos sitios. Sin embargo, la actividad de la renina plasmática desaparece después de una nefrectomía bilateral, lo que indica que los procesos de conversión y secreción de renina tienen lugar exclusivamente en los riñones (von Lutteroti y col., 1995). Por lo tanto, solo la renina de origen renal ha mostrado participar de las respuestas cardiovasculares descritas antes.

Papel del riñón en la homeostasis del volumen

Hasta el momento se han descrito los mecanismos mediante los cuales los factores hemodinámicos renales regulan en forma estrecha el control de la presión arterial y el volumen corporal en el largo plazo. En esta sección se comentará el papel importante desempeñado por el sistema renina-angiotensina-aldosterona como determinante de estas respuestas hemodinámicas renales.

Estudios realizados por Guyton y col. dhan revelado que la capacidad de preservar la presión arterial normal dentro de distintos grados de ingestión de sodio depende de los niveles circulantes de ANG II (Guyton y col., 1995; Hall y col., 1995). La figura 6-15 ilustra los efectos de la ANG II sobre la curva de función renal relacionada con la carga de sal. El aumento de la ingestión de sal en un sujeto normal determina una disminución del nivel circulante de ANG II con el mantenimiento de una presión arterial normal. Inversamente la reducción de la ingestión de sodio conduce a un aumento del nivel circulante de ANG II sin que se produzca una modificación significativa de la presión arterial. **Por lo tanto, en el sujeto normotenso la presión arterial se mantiene relativamente constante aun cuando la ingestión de sodio varíe entre 10 y 1.500 mEq/día debido a las variaciones recíprocas del nivel circulante de ANG II.** Por otra parte, si la concentración plasmática de ANG II se mantiene fija en un nivel relativamente alto debido a una infusión continua de ANG II exógena, un aumento de la ingestión de sodio se asocia

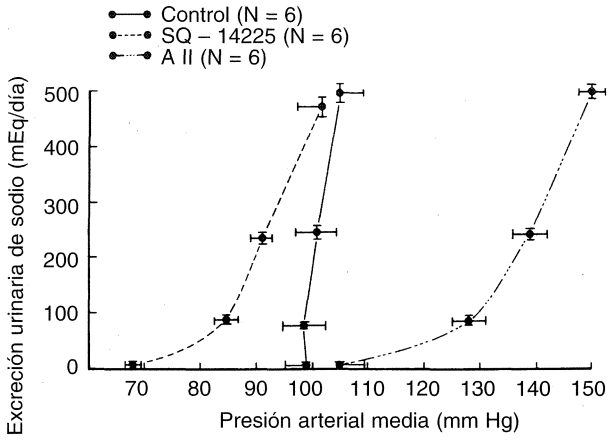


Fig. 6-15. Curva de la función renal después de una carga de sodio ilustra la relación en estado de equilibrio entre la presión arterial y la excreción de sodio en perros infundidos con angiotensina II (A II) o SQ-14225 (captopril). (De Hall JE, Guyton AC, Smith MJ hijo, Coleman TG: Blood pressure and renal function during chronic changes in sodium intake: Role of angiotensin. Am J Physiol, 1980;239:F271-F280.)

con un incremento pronunciado de la presión arterial. Además, si el nivel circulante de angiotensina es suprimido mediante la infusión de captopril, un inhibidor de la ECA, la curva de función renal relacionada con la carga de sal se desvía hacia la izquierda, de manera que la presión arterial disminuye en forma muy pronunciada con una ingestión reducida de sodio pero se mantiene normal después de un aumento de la misma.

La importancia del mecanismo sodio-volumen y el sistema renina-angiotensina-aldosterona en la patogenia de la hipertensión puede apreciarse claramente si se examinan los resultados de una serie de estudios efectuados por Hall y col. (1995) (fig. 6-16). Estos investigadores desarrollaron un modelo experimental basado en la colocación de un constrictor hidráulico controlado electrónicamente alrededor de la aorta por encima del nacimiento de las arterias renales en animales despiertos. Esta técnica permitía mantener la presión arterial renal en un nivel normal aun cuando la presión arterial sistémica fuese incrementada mediante la infusión simultánea de hormonas vasoactivas. La infusión de ANG II o aldosterona a una velocidad constante durante 2 semanas (durante las cuales la presión de perfusión renal se mantuvo en los niveles basales normales) se asoció con la retención de sodio y un aumento significativo de la presión arterial sistémica. Hacia el final del período de infusión se documentaron signos inequívocos de sobrecarga de volumen, incluido un edema de pulmón. **El aumento de la presión arterial sistémica se produjo en principio por la retención de sodio resultante de efectos renales directos de la aldosterona y más tarde por el deterioro del efecto presor natiurético, debido a la imposibilidad de transmitir el aumento de la presión arterial sistémica a la circulación renal.**

La eliminación de la constricción aórtica suprarrenal y el aumento resultante de la presión de perfusión renal hasta los niveles de la presión arterial sistémica se asociaron con un episodio agudo de natriuresis y diuresis y

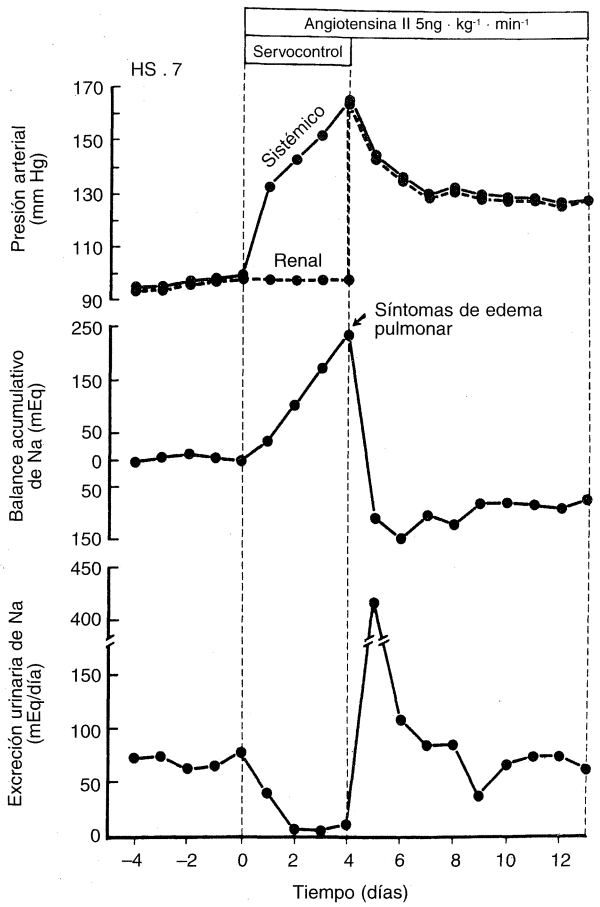


Fig. 6-16. Efectos de la infusión de angiotensina II durante el servocontrol de la presión de perfusión renal en niveles normales. Después de transcurridos 4 días la retención de sodio y agua indujo un cuadro de hipertensión severa y edema de pulmón. Cuando se permitió que la presión de perfusión renal aumentara se observó una natriuresis por presión con remisión del edema de pulmón. (De Hall JE, Granger JP, Hester RL y col.: Mechanisms of escape from sodium retention during angiotensin II hypertension. Am J Physiol, 1984;246:F271-F634.)

una reducción de la presión arterial sistémica hasta un nivel compatible con la tasa de excreción de la aldosterona. Se observaron respuestas similares después de la infusión de otras hormonas vasoactivas que inducen retención de agua y sal (p. ej., ANG II o vasopresina) con la aplicación de constricción aórtica para evitar el aumento de la presión de perfusión renal. Estos hallazgos determinaron que Guyton y col. (1995) afirmaran que para que se produzca hipertensión se requiere que la resistencia vascular aumente en algún punto entre la válvula aórtica y el glomérulo, incluida la membrana capilar. Este sitio ha sido designado con el nombre de *eje de resistencia de la hipertensión.*

Control coordinado de la presión arterial y la homeostasis del volumen por el sistema renina

Se ha descrito un mecanismo de control cibernético para el mantenimiento de la presión arterial y la homeostasis del volumen corporal basado en la relación recípro-

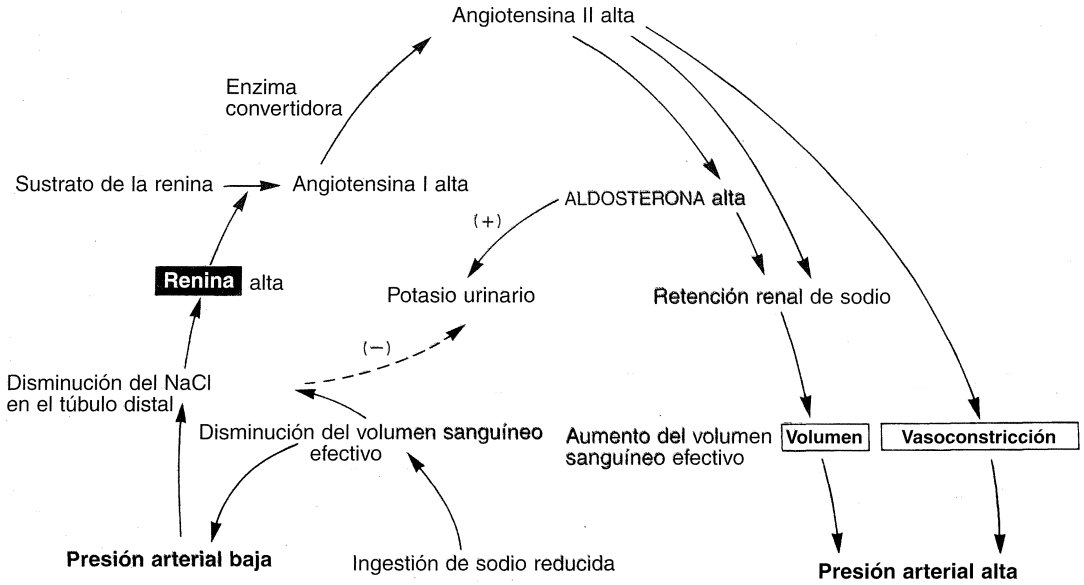


Fig. 6-17. Mecanismo de acción del sistema renina-angiotensina-aldosterona para preservar la presión arterial y el balance de sodio durante una ingestión reducida de sodio. (De Laragh JH, Sealey JE: Renin-angiotensin-aldosterone system and the renal regulation of sodium, potassium, and blood pressure homeostasis. En Windhager EE [ed.]: Handbook of Physiology, Sección 8: Renal Physiology. New York, Oxford University Press, 1992, págs. 1409-1541.)

ca entre la ingestión de sodio y la actividad plasmática de la renina (Laragh y Sealey, 1992). Este mecanismo determina que ante la ingestión de una cantidad alta de sodio el volumen intravascular, la presión de perfusión renal y la oferta de NaCl a la mácula densa se mantengan normales y no se requiera un aumento de la secreción de renina para preservar la presión arterial normal. Inversamente la depleción de sodio se asocia con una reducción de sal a la mácula densa, y una disminución de la presión de perfusión renal y un aumento de la actividad nerviosa simpática renal eferente (fig. 6-17). Estos múltiples efectos, asociados con vasoconstricción, se combinan para incrementar la presión arterial y restaurar el volumen líquido hasta un nivel en el cual la señal para la liberación de renina (disminución de la presión arterial y de la perfusión renal) se revierte o atenúa. El bucle de retroalimentación se ha completado y el sistema renina desempeñó su papel en el mantenimiento de la presión arterial y la homeostasis de los electrólitos.

Transporte de glucosa

La reabsorción de glucosa por los túbulos proximales se lleva a cabo en dos etapas: 1) el cotransporte de Na-glucosa a través de la membrana apical mediado por un transportador, y 2) el transporte facilitado de glucosa y la expulsión activa de sodio a través de la membrana basolateral (Moe y col., 2000). Se han identificado dos contransportadores de sodio-glucosa en la membrana apical: el SLGT-1 y el SLGT-2. La fuerza impulsora para la traslocación apical de Na y glucosa es el transporte activo secundario, mediante el cual el Na pasa desde la luz hacia el espacio intracelular en respuesta a un gradiente electroquímico. El transporte de glucosa a través de la membrana basolateral no consume energía sino que es mediado por transportadores específicos pertenecientes a la familia de genes GLUT (Moe y col., 2000). En la corteza externa se encuentra presente un sistema de transporte de alta capacidad y baja afinidad con una relación Na:glucosa de 1:1 y designado como SLGT-2. La glucosa egresa de la membrana basolateral mediante un transportador de alta capacidad denominado GLUT-2. En la médula externa se localiza un sistema de alta afinidad que transporta dos moléculas de sodio por cada molécula de glucosa denominado SLGT-1.

REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE POTASIO

El potasio es el catión más abundante en el cuerpo humano; el depósito corporal total de K^+ es de aproximadamente 3.000 a 4.000 mEq. Alrededor del 98% del contenido total de potasio es intracelular; la concentración intracelular de K^+ es de alrededor de 140 mEq/L, mientras que la concentración extracelular de K^+ es de 4 mEq/L (fig. 6-18). A diferencia del potasio, el Na^+ se distribuye de modo predominante en el espacio extracelular (Rastegar y DeFronzo, 1992). La alta relación de potasio intracelular:potasio extracelular (K_I:K_0), mantenida por la Na^+-K^+-ATPasa, es esencial para un funcionamiento celular normal. Específicamente esta relación alta es el principal factor determinante del potencial de membrana celular en reposo necesario para una función neuromuscular normal, los gradientes electroquímicos requeridos para el transporte transepitelial y el mantenimiento de la alta concentración de potasio imprescindible para el metabolismo celular.

Los procesos que regulan la distribución interna del K^+ desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis aguda del K^+. **Por ejemplo, solo cer-**

ca de la mitad de una carga de K^+ administrada por vía oral es excretada por los riñones en el curso de las primeras 4 horas. A pesar de ello no se produce un aumento significativo del nivel sérico de K^+ debido a que un 80% del potasio retenido ingresa al espacio intracelular (DeFronzo y col., 1978, 1980). La distribución interna del potasio es regulada por varios factores, entre ellos la insulina, las catecolaminas, los mineralocorticoides, el equilibrio ácido-base y la osmolalidad del plasma (véase más adelante).

Aunque la respuesta aguda a una carga de K^+ implica una redistribución del catión desde el compartimiento extracelular hacia el compartimiento intracelular, la homeostasis del K^+ en el largo plazo normalmente es mantenida por la excreción renal de potasio. **Una persona normal en equilibrio metabólico excreta aproximadamente un 90% de la ingesta dietaria diaria de K^+ por vía renal. Los procesos renales que gobiernan la excreción de K^+ incluyen la filtración glomerular, la reabsorción tubular y la secreción. El principal mecanismo responsable de la excreción renal de potasio es la secreción de K^+ por la nefrona distal** (Wright y Giebisch, 1992).

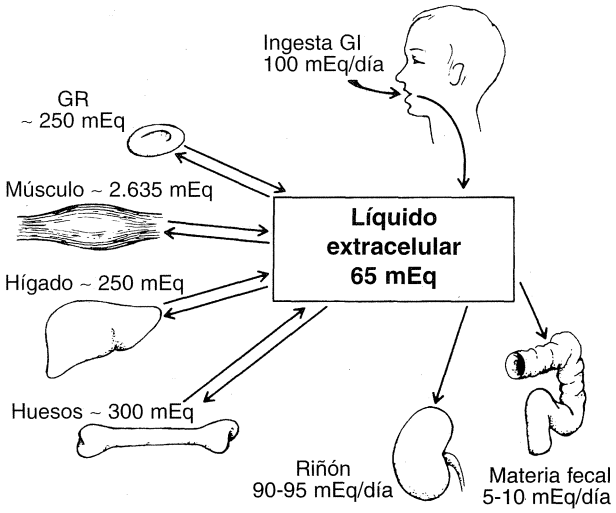


Fig. 6-18. Balance interno y externo del potasio en el ser humano. GI, gastrointestinal; GR, glóbulos rojos.(De Rastegar A, DeFronzo RA: Disorders of potassium metabolism associated with renal disease. En Schrier RW, Gottschalk CW [eds.]: Diseases of the Kidney, 5ª ed. Boston, Little, Brown, 1992, págs. 2645-2661.)

Filtración glomerular

El potasio filtra libremente por el glomérulo. En una persona con una función renal normal se filtran diariamente alrededor de 700 mEq de K^+ ([IFG = 180 L/día] × [K^+ sérico = 4 mEq/L]). **Solo alrededor de un 10 a un 15% de esta carga filtrada de K+ se excreta diariamente en la orina** (Rastegar y DeFronzo, 1992).

Túbulos proximales

Cerca de un 70% de la carga filtrada de potasio es reabsorbida por los túbulos contorneados y rectos proximales (Giebisch y col., 2000). La reabsorción de potasio depende del transporte de Na^+ y líquido, y disminuye cuando la reabsorción proximal de líquido está reducida o abolida por un diurético osmótico (Bomsztyk y Wright, 1986; Weinstein, 1988). La difusión de K^+ mediante una vía paracelular contribuye a este proceso de reabsorción (Wright y Giebisch, 1992). También se ha sugerido la posibilidad de un transporte activo de K^+ en la parte inicial de la nefrona proximal para explicar el hecho de que la reabsorción de potasio tiene lugar aun en presencia de una concentración luminal de K^+ inferior a la del plasma y de un potencial transluminal negativo. Se ha propuesto un modelo celular para la reabsorción de K^+ por los túbulos proximales (fig. 6-19). Este modelo incluye una "bomba" Na-K-ATPasa en la membrana basolateral, un canal de conductancia ("escape") de potasio en la membrana apical y una vía para el transporte intercelular.

Asa de Henle

La reabsorción de potasio a lo largo de este segmento determina que se haya reabsorbido alrededor de un 90% de toda la carga filtrada de K+ antes de que el líquido tubular ingrese a la nefrona distal (Malnic y col., 1966). La reabsorción neta de K^+ en el asa de Henle refleja dos procesos opuestos: la secreción pasiva en el interior de la rama descendente del asa de Henle y la reabsorción activa desde la luz de la rama gruesa ascendente. La figura 6-11 muestra un modelo celular para el transporte de K^+. La reabsorción de potasio es impulsada por el gradiente para el sodio estabilizado a través de la membrana celular apical. El cotransportador Na-K-2Cl acopla el ingreso de un ion K^+ con un ion Na^+

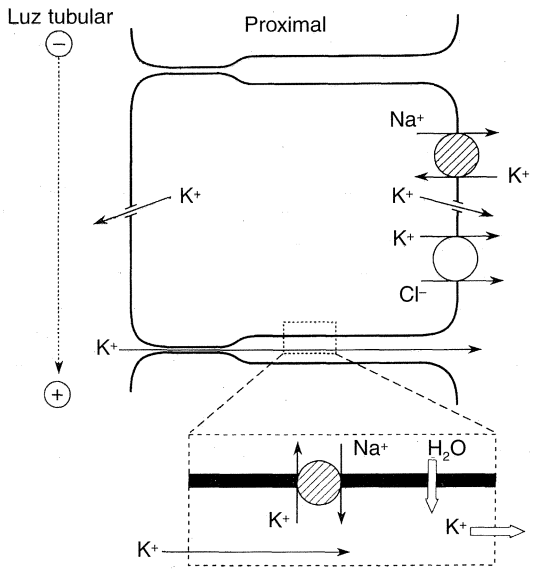


Fig. 6-19. Modelo que ilustra el transporte de potasio en las células de los túbulos proximales. La imagen con aumento de la membrana lateral y el espacio intercelular ilustra el presunto mecanismo que posibilita la absorción de potasio en contra de un gradiente de concentración. (De Wright FS, Giebisch G: Regulation of potassium excretion. En Seldin DW, Giebisch G [eds.]: The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2ª ed., New York, Raven, 1992, págs. 2209-2247.)

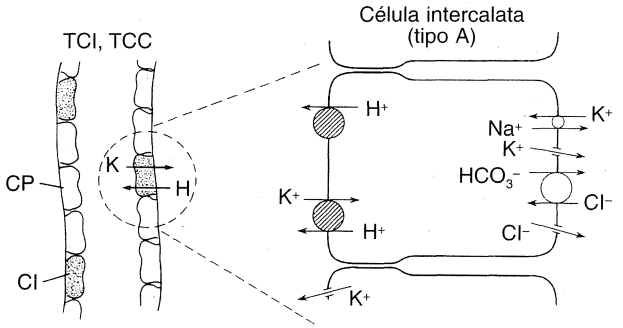


Fig. 6-20. Modelo que ilustra las células intercaladas secretoras de ácido (tipo A) en el segmento inicial de los tubos colectores (TCI) y los tubos colectores corticales (TCC). Es probable que estas células representen el sitio de reabsorción de potasio mediante una H^+,K^+-ATPasa. La secreción de protones también es impulsada por una H^+-ATPasa. CI, célula intercalada; CP, célula principal. (De Wright FS, Giebisch G: Regulation of potassium excretion. En Seldin DW, Giebisch G [eds.]: The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2ª ed., New York, Raven, 1992, pp. 2209-2247.)

y dos iones Cl^-. La difusión retrógrada de K^+ desde la célula hacia la luz es respuesta a un gradiente de que permite una oferta luminal continua de K^+ para el cotransporte con Na^+ y Cl^- (véase la reseña de los mecanismos de transporte de sodio) (Hebert y Andreoli, 1984; Greger, 1985; Wright y Giebisch, 1992). Las vías basolaterales para la reabsorción de K^+ incluyen un canal de conductancia de K^+ y un cotransportador K^+-Cl^-. La reabsorción de K^+ también tiene lugar a través de una vía paracelular impulsada por un voltaje transepitelial con positividad luminal (Greger y Schlatter, 1983; Greger, 1985). **El transporte de K+ por la rama gruesa ascendente del asa de Henle se suspende cuando la actividad del cotransportador Na-K-2Cl es inhibida por la presencia de un diurético de asa (p. ej., furosemida) en la luz tubular** (Burg, 1982; Hebert, 1999).

Túbulos distales y túbulos colectores

El líquido que transcurre por los túbulos distales está diluido, con una concentración de NaCl de aproximadamente 20 a 40 mEq/L. La concentración de potasio también está reducida y el K^+ es segregado en respuesta a un gradiente electroquímico (Schnermann y col., 1987; Velásquez y col., 1987). La secreción regulada de K^+ se lleva a cabo sobre todo en los TCC. Este segmento está compuesto por células principales y células intercaladas (véase la sección dedicada a la "Homeostasis ácido-base"); el K^+ es segregado por las células principales y reabsorbido por las células intercaladas (Wright y Giebisch, 1992; Giebisch y col., 2000).

La figura 6-12 ilustra un modelo celular para el transporte de K^+ por las células principales de los TCC. La bomba Na^+-K^+-ATPasa basolateral mantiene una concentración intracelular de potasio alta y promueve el acoplamiento de la reabsorción de sodio y la secreción de potasio. **La difusión de sodio desde la luz tubular hacia el interior de la célula a través de canales apicales del sodio tiene lugar en respuesta a un gradiente de concentración. La diferencia de potencial transepitelial con negatividad luminal resultante promueve la secreción de K^+ en respuesta a un gradiente electroquímico** (O'Neil y Boulpaep, 1982, O'Neil y Sansom, 1984; Sansom y col., 1987). También se ha identificado un mecanismo cotransportador K^+-Cl^- apical electroneutro que promueve la secreción de K^+ hacia la luz de los túbulos distales en presencia de una concentración luminal reducida de cloro (Velásquez y col., 1982).

Las células intercaladas de tipo A segregan iones H^+ y serían capaces de reabsorber K^+ mediante un proceso de intercambio K^+-H^+ activo (Wingo y Armitage, 1993). Este proceso es atenuado por la inhibición de la K^+-ATPasa (fig. 6-20) (Doucet y Marsy, 1987; Wright y Giebisch, 1992; Giebisch y col., 2000).

Túbulos colectores medulares

Al igual que los TCC, los túbulos colectores medulares localizados en la porción externa de la médula renal están compuestos por células principales y células intercaladas. Globalmente, este segmento reabsorbe Na^+ y segrega K (Stokes, 1982). Por el contrario, los túbulos colectores medulares localizados en la porción interna de la médula renal carecen de un mecanismo de secreción activa de K^+ (Stokes y col., 1981; Wingo, 1987). La concentración luminal de K^+ y los potenciales eléctricos luminales determinan que se produzca la secreción pasiva o la reabsorción de K^+. La reabsorción de K^+ es estimulada por el potencial luminal positivo generado durante la secreción de H^+ (véase la sección titulada "Equilibrio ácido-base"). La reabsorción y la secreción de potasio también pueden tener lugar en los túbulos colectores medulares internos mediante un canal de cationes. La dirección del flujo iónico depende de las fuerzas impulsoras electroquímicas apicales (Stanton y Giebisch, 1992; Giebisch y col., 2000).

La concentración de K^+ en el líquido tubular del asa de Henle en el extremo de la papila es 10 veces mayor que la concentración plasmática de potasio en la circulación sistémica (Jamison y col., 1976; Jamison, 1987). La concentración de potasio en esta región es consecuencia de un proceso de multiplicación por contracorriente: el K^+ es reabsorbido por la rama gruesa ascendente medular y el túbulo colector medular (Hebert, 1999). La amplificación de la cantidad de K^+ presente en el intersticio medular promueve la secreción de K^+ hacia la luz de la rama descendente del asa de Henle y los TCC, lo que facilita la excreción de K^+ después de una carga del catión (Wright y Giebisch, 1992; Giebisch y col., 2000).

Factores que regulan la excreción renal de potasio

Aldosterona

La secreción de potasio por las células principales de los túbulos colectores corticales y medulares es estimulada directamente por la aldosterona (O'Neil y Helman, 1977; Field y col., 1984; Field y Giebisch, 1985). Por lo tanto, la excreción urinaria de K^+ aumentará en relación directamente proporcional al aumento del

nivel de aldosterona independientemente del nivel sérico de K^+ (Young y Paulsen, 1983; Young, 1988). La aldosterona se une a un receptor citoplasmático para formar un complejo aldosterona-receptor que con ulterioridad activa la transcripción genética y la síntesis de proteínas inducidas por la aldosterona (véase fig. 6-13) (O'Neil, 1990; Schaefer y col., 1990; Giebisch y col., 2000; Verrey y col., 2000). **Durante la fase temprana de la acción del mineralocorticoide se observa una mayor cantidad de canales apicales del sodio abiertos, lo que determina un aumento del ingreso de sodio hacia el interior de las células principales** (Sansom y O'Neil, 1986; Rossier y Palmer, 1992; Wright y Giebisch, 1992; Pacha y col., 1993; Palmer y col., 1993). Durante esta fase tiene lugar un aumento de la *actividad* de Na^+-K^+-ATPasa con un incremento resultante del ingreso de Na^+ en estas células, aunque en una fase inicial la actividad máxima de la enzima no está aumentada. Esta reabsorción electrogénica de Na^+ aumenta el potencial transepitelial con negatividad luminal. **Durante la fase tardía de la acción de la aldosterona se agrega una mayor cantidad de unidades de Na^+-K^+-ATPasa a la membrana celular basolateral** (Palmer y col., 1993). Globalmente estas respuestas a la aldosterona incrementan el gradiente electroquímico para la secreción de K^+. La importancia de la reabsorción de sodio relacionada con este efecto de la aldosterona es ilustrada por la acción de la amilorida, la que bloquea el canal apical del sodio y suprime la secreción de K^+ estimulada por la aldosterona (Duarte y col., 1971; Pacha y col., 1993; Palmer y col., 1993).

Exceso aparente de mineralocorticoides

Estudios in vitro en condiciones normales revelan que los receptores para mineralocorticoides se unen al cortisol y la aldosterona con la misma afinidad, mientras que la unión con la cortisona es de menor magnitud (Arriza y col., 1987). **Aunque la concentración sérica de cortisol normal es 1.000 veces mayor que la de aldosterona, en los tejidos que responden a los mineralocorticoides el cortisol es inactivado por su conversión en cortisona catalizada por la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa** (Stewart, 1999). **Este proceso permite el acceso a los receptores para mineralocorticoides por parte de la aldosterona en lugar del cortisol. En consecuencia, el factor que confiere especificidad tisular para la acción de la aldosterona es la enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa y no el receptor para mineralocorticoides propiamente dicho.**

El exceso aparente de mineralocorticoides (tipo 1) se caracteriza por un cuadro de hipertensión, disminución de la actividad plasmática de la renina, un nivel reducido de aldosterona en la orina, un aumento de la excreción urinaria de metabolitos del cortisol más que de metabolitos de la cortisona (relación cortisol libre:cortisona y tetrahidrocortisol:tetrahidrocortisona). Este fenómeno se debe a una disminución de la conversión de cortisol en cortisona secundaria a una reducción de la actividad de la isoenzima tipo 1 de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (Ulick y col., 1979). El nivel sérico de cortisol es normal y no contribuye al diagnóstico. Se han identificado mutaciones inactivadoras homocigóticas de esta enzima en pacientes con un exceso aparente de mineralocorticoides (Dave-Sharma y col., 1999). Las opciones terapéuticas incluyen 1) el bloqueo de los receptores para mineralocorticoides (p. ej., con espironolactona) o del canal apical renal del sodio (p. ej., con amilorida) o 2) la supresión de la producción endógena de cortisol con dexametasona, la que tiene baja afinidad por los receptores para mineralocorticoides.

La ingestión de regaliz puede provocar un cuadro de hipertensión con características similares a las de un exceso aparente de mineralocorticoides (Stewart, 1999). El ácido glicirrízico y su producto hidrolítico (ácido glicerriténico) son los ingredientes activos del regaliz que inhiben a la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa y en consecuencia permiten que el cortisol acceda a los receptores para mineralocorticoides.

En pacientes con el síndrome de Cushing el cortisol puede convertirse en el mineralocorticoide activo, sobre todo en el síndrome por ACTH ectópica, en el que la secreción de cortisol es extremadamente alta. En este trastorno son superados los mecanismos de inactivación del cortisol, lo que permite que el cortisol acceda a los receptores para mineralocorticoides (Ulick y col., 1992).

Síndrome de Liddle

El síndrome de Liddle es un trastorno autosómico dominante caracterizado por un cuadro de hipertensión hiporreninémica, hipopotasemia, pérdida renal de potasio y niveles reducidos de aldosterona (Warnock, 1998). Los defectos genéticos responsables de este síndrome consisten en mutaciones con deleciones del extremo C-terminal de las subunidades β/γ del canal epitelial renal del sodio (Schild y col., 1995) (véase el comentario previo acerca del transporte de Na). Estas mutaciones funcionales conducen a la activación constitucional de ENaC, lo que determina la reabsorción de Na y la caliuresis en respuesta a un gradiente electrogénico. La amilorida bloquea el canal apical del sodio y es un fármaco eficaz en estos pacientes. Por el contrario, el bloqueo de los receptores para mineralocorticoides (p. ej., con espironolactona) es ineficaz en la medida en que la hipertensión dependiente del Na suprime los niveles de renina, ANG II y aldosterona.

Oferta de sodio luminal y velocidad de flujo

La excreción de K^+ requiere de la oferta de una cantidad adecuada de Na^+ a los TCC y la nefrona distal. **Si la concentración luminal de Na^+ desciende por debajo de 15 mEq/L, nivel que se observa en estados de máxima retención de Na^+, la respuesta caliurética a los mineralocorticoides se ve atenuada y la excreción urinaria de K^+ disminuye** (Good y Wright, 1979; Giebisch y col., 2000; Laragh y Sealey, 1992). Inversamente la secreción renal de K^+ aumenta como consecuencia de un incremento de la oferta de Na^+ a la nefrona distal por la expansión del volumen con solución fisiológica o la ingestión de una cantidad alta de Na^+ de la dieta. Sin embargo, el estímulo

caliurético de la expansión del volumen normalmente es contrarrestado por una disminución de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, de manera que el balance del K^+ puede mantenerse más allá del balance de Na^+. En condiciones normales la reabsorción de Na^+ por la nefrona distal no es un factor limitante de la secreción de K^+ (Wright y Giebisch, 1992).

En los segmentos nefronales distales la secreción de potasio aumenta en relación directamente proporcional a la velocidad de flujo. Aunque la velocidad de flujo generalmente aumenta junto con la oferta de Na^+, lo que implica que el aumento de la secreción de K^+ en presencia de un alto flujo puede verse afectada por un aumento de la reabsorción de Na^+, estudios in vitro han mostrado que los efectos de estas dos variables pueden ser separados (Good y Wright, 1979). Dado que más del 90% de la carga filtrada de K^+ ya ha sido reabsorbida del filtrado en el momento en que éste ingresa a los túbulos distales, la concentración de K^+ en el líquido tubular es reducida en esta porción inicial de este segmento nefronal. **En presencia de altas velocidades de flujo, la concentración luminal de K^+ se encuentra diluida y el gradiente electroquímico entre las células y la luz favorece la secreción de K^+.**

Diuréticos (fig. 6-21)

Los diuréticos pueden clasificarse según sus efectos sobre la excreción de potasio (Unwin y col., 1995). **Los diuréticos caliuréticos incluyen los diuréticos del asa (fusosemida, torsemida, bumetanida), los diuréticos de tipo tiazida (hidroclorotiazida, clortalidona, metolazona), los inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida) y los diuréticos osmóticos (manitol). Los diuréticos ahorradores de potasio incluyen la espironolactona, la amilorida y el triamtereno.**

Los diuréticos caliuréticos aumentan la excreción renal de K^+ mediante diversos mecanismos (fig. 6-22). Los diuréticos del asa y tiazídicos inhiben directamente la reabsorción tubular de K^+ y Na^+, lo que determina un aumento de la oferta de potasio a los segmentos más distales de la nefrona (Burg y col., 1973; Hebert, 1999; Wilcox, 2000). **Estos diuréticos también reducen el volumen LEC y en consecuencia estimulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona** (Laragh y Sealey, 1992). La combinación de un aumento de la oferta de Na^+ a los TCC y un incremento del nivel de aldosterona aumenta la cantidad de K^+ secretada por la nefrona distal independientemente del nivel sérico de K^+. El estímulo no osmótico que representa la disminución del volumen extracelular también induce un aumento de la secreción de hormona antidiurética (ADH) (Schrier, 1988). Tanto la ADH como la aldosterona promueven la secreción de K^+ por parte de los túbulos colectores distales y corticales (Schaefer y col., 1990). La inhibición de la anhidrasa carbónica estimula la secreción de K^+ en la nefrona distal al aumentar la velocidad de flujo y también aumenta la electronegatividad luminal como consecuencia de un aumento de la oferta distal de bicarbonato (Malnic y Giebisch, 1964; Malnic y col., 1971).

Los diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, triamtereno, espironolactona) reducen la secreción de

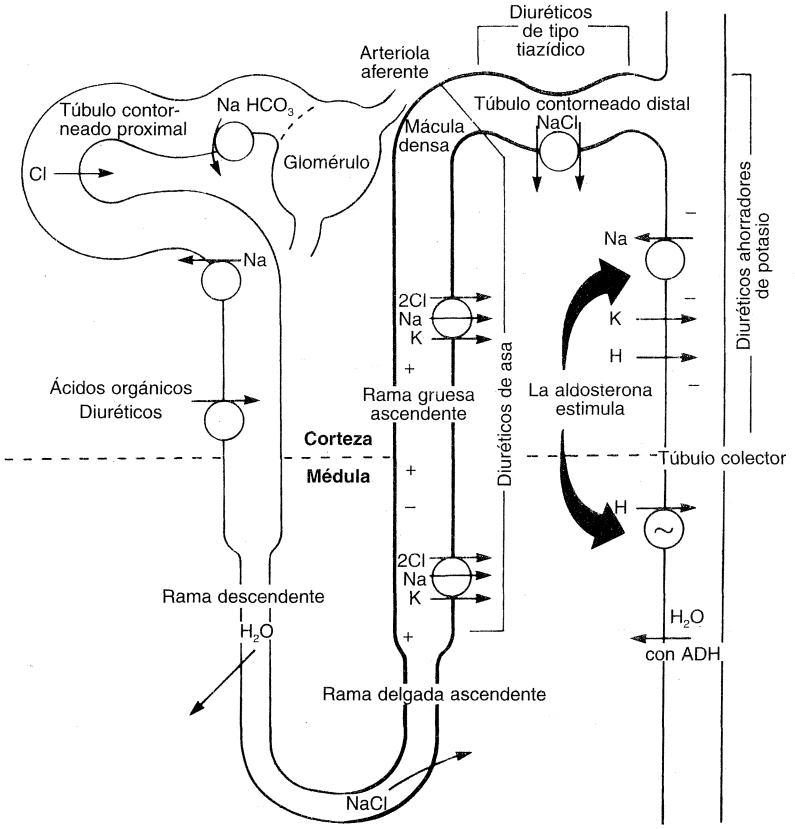


Fig. 6-21. Modelo que ilustra los principales procesos de transporte en la nefrona e indica los sitios de acción diurética. (De Pecker MS: Pathophysiologic effects and strategies for long-term diuretic treatment of hypertension. En Laragh JH, Brenner BM [eds.]: Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management, 2ª ed., New York, Raven, 1990, págs. 2143-2167.)

potasio en los TCC. Además, estos compuestos pueden reducir los efectos caliuréticos de los diuréticos del asa sin abolir sus efectos natriuréticos (Hropot y col., 1985). La disminución de la secreción de K^+ inducida por este tipo de diuréticos está mediada por el bloqueo de la entrada de sodio en las células principales de los túbulos distales y los TCC y la reducción ulterior de la fuerza electroquímica generada por la reabsorción de sodio (O'Neil y Boulpaep, 1979).

Ingestión de potasio

El aumento agudo o crónico de la ingestión de K^+ estimula la secreción de K^+ en los TCC con un incremento resultante de la excreción renal de K^+. Los factores que contribuyen en forma independiente a estas respuestas incluyen los niveles plasmáticos de potasio y aldosterona y la velocidad del flujo luminal (Stanton y Giebisch, 1982; Stanton y col., 1985b, 1987; Giebisch y col., 2000). Los glucocorticoides estimulan la secreción de K^+ en forma indirecta mediante un aumento del IFG (a través de la reducción de la reabsorción de agua libre) y un aumento resultante de la velodidad del flujo luminal (Field y Giebisch, 1985). Estas respuestas fisiológicas se acompañan de alteraciones morfológicas y bioquímicas, entre ellas un aumento de la actividad del canal apical del potasio y la amplificación del área de superficie de la membrana celular basolateral, lo que refleja un aumento de la cantidad de Na^+- K^+-ATPasa. Estas modificaciones se tornan evidentes en el curso de las 24 horas posteriores al aumento de la ingestión de K^+ (Wright y Giebisch, 1992; Stanton y col., 1981, 1985a; Palmer y Frindt, 2000).

Equilibrio ácido-base

La excreción renal de K^+ se altera en presencia de desequilibrios del estado ácido-base (Toussaint y Vereerstraeten, 1962; Giebisch y col., 2000). La secreción de potasio es estimulada por la alcalosis y atenuada por la acidosis. Estos efectos directos pueden tener lugar independientemente de otros factores que afecten la secreción de K^+, tales como la velocidad de flujo distal y los niveles séricos de K^+ o aldosterona (Wright y Giebisch, 1992). Sin embargo, a veces estos efectos del pH son enmascarados por estos otros factores determinantes de la secreción de K^+. Por ejemplo, en la acidosis tubular renal (ATR) se produce una hipopotasemia secundaria a la estimulación de la secreción de K^+ por el aumento de la oferta de HCO_3^- bicarbonato a la nefrona distal (véase más adelante la sección titulada "Homeostasis ácido-base") (Rose, 1989).

El transporte de potasio a través de las membranas celulares es afectado directamente por alteraciones del equilibrio ácido-base. Existe una correlación recíproca entre el pH y la probabilidad de que existan canales apicales del K^+ abiertos en las células principales de los TCC. Esta correlación determina que la secreción de K^+ disminuya en presencia de un pH reducido y aumente en presencia de un pH alto (Wang y col., 1990).

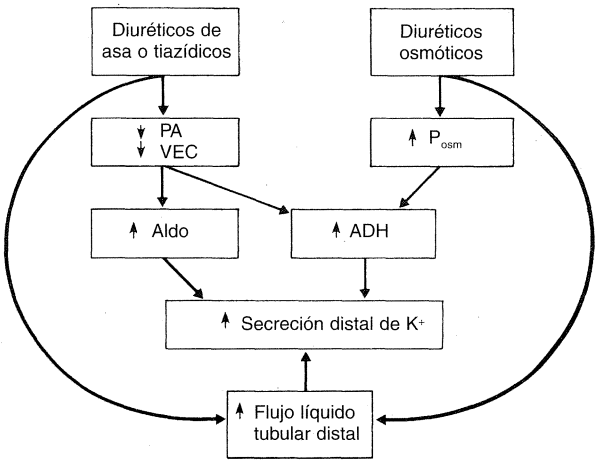


Fig. 6-22. Mecanismos que afectan la excreción renal de potasio durante la administración de diuréticos. ADH, hormona antidiurética; Aldo, aldosterona; PA, presión arterial; VEC, volumen extracelular; P_{osm}, osmolalidad del plasma. (De Giebisch G, Malnic G, Berliner RW: Renal transport and control of potassium excretion. En Brenner BM, Rector FC [eds.]:The Kidney, 4ª ed., Philadelphia, WB Saunders, 1991, págs. 283-317.)

Balance de magnesio

La depleción de magnesio a menudo se observa en estados clínicos asociados con una deficiencia de Mg^{2+}, como el uso de diuréticos, el alcoholismo y la cetoacidosis diabética (Whang y col., 1979, 1985). Al igual que el K^+, el Mg^{2+} se distribuye sobre todo en el interior de las células; por lo tanto, la determinación de la concentración sérica de Mg^{2+} puede subestimar una deficiencia corporal total de magnesio (Ladefoged y Hagen, 1988). **La reducción de los depósitos corporales de Mg^{2+} se acompaña de una pérdida renal de K^+. Además, en los casos en los que la hipopotasemia se asocia con una deficiencia de Mg^{2+} la normalización del nivel sérico de K^+ requiere de la corrección de la deficiencia de Mg^{2+}** (Shils, 1969).

Trastornos de la homeostasis del potasio (cuadros 6-3 y 6-4)

La homeostasis del potasio es preservada por procesos que regulan la distribución del K^+ entre el LEC y el espacio intracelular y por factores que controlan la excreción renal de K^+ (Rose, 1989). Como se comentó antes, la respuesta inicial a una carga aguda de K^+ requiere la redistribución del catión en el interior de las células. Este proceso es facilitado por estímulos β_2-adrenérgicos (p. ej., adrenalina) y la insulina (DeFronzo y col., 1981; Brown y col., 1983; Williams y col., 1985; Rose y col., 1992). Si estos mecanismos son atenuados por la administración de antagonistas de los receptores β-adrenérgicos o por la presencia de diabetes mellitus, respectivamente, puede aumentar la concentración sérica basal de K^+ (DeFronzo y col., 1980; Lim y col., 1981). No obstante, el principal mecanismo para el control del balance del K^+ es la excreción renal de K^+, la que puede adaptarse a un amplio es-

Cuadro 6-3. *Etiología de la hipopotasemia*

Pérdida renal de potasio

Diuréticos: tiazídicos, de asa

Exceso de mineralocorticoides

Hipertensión
Primaria
Adenoma suprarrenal, hiperplasia suprarrenal no adenomatosa
Secundaria
Aldosteronismo corregible con glucocorticoides
Hipertensión acelerada y maligna
Tumor secretor de renina: de células yuxtaglomerulares, ovárico, de células claras renales, sarcoma
Exceso de mineralocorticoides no aldosterónico
Producción suprarrenal de desoxicorticosterona
Deficiencia de 17-α-hidroxilasa
Deficiencia de 11-β-hidroxilasa
Síndrome de Cushing: ACTH ectópica
Carcinoma suprarrenal
Deficiencia de 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa
Adquirida: regaliz (ácido glicirrízico) o carbenoxolona
Congénita: síndrome de exceso de mineralocorticoides aparente (tipo I)

Normotensión
Síndrome de Bartter, síndrome de Gitelman
Acidosis tubular renal: tipos I y II

Enfermedad tubulointersticial

Diuresis posobstructiva

Necrosis tubular aguda: fase diurética

Depleción de magnesio

Aniones no absorbibles: penicilinas, cetoacidosis diabética, carga de álcali

Síndrome de Liddle

Pérdida gastrointestinal de potasio

Diarrea
Abuso de laxantes o agentes catárticos
Enfermedad inflamatoria intestinal
Adenoma velloso del colon
Tumores productores de VIP
Vómitos

Diversas
Lisozimuria asociada con la leucemia
Deficiencia alimentaria

ACTH, hormona adrenocorticotrófica; VIP, polipéptido intestinal vasoactivo.
Adaptado de Mujais SK, Katz AI: Potassium deficiency. En Seldin DW, Giebisch G [ed.]: The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2ª ed., New York, Raven, 1992, págs. 2249-2278.

Cuadro 6-4. *Etiología de la hiperpotasemia*

Artificial
Error de laboratorio
Seudohiperpotasemia: hemólisis in vitro, trombocitosis, leucocitosis

Aumento de la ingestión
Exógeno: dieta, sustitutos salinos
Endógeno: hemólisis, hemorragia GI, estados catabólicos, lesiones por aplastamiento, lisis tumoral

Insuficiencia renal
Aguda: sobre todo la enfermedad tubulointersticial
Cr: IFG <15-20 mL/min

Alteración del eje renina-aldosterona
Enfermedad de Addison
Deficiencias congénitas de enzimas suprarrenales (p. ej., deficiencia de corticosterona metil oxidasa)
Inducida por fármacos: heparina, inhibidores de las prostaglandinas, inhibidores de la ECA, pentamidina, betabloqueantes
Hipoaldosteronismo hiporreninémico
Hipoaldosteronismo primario (renina normal)

Defecto primario de la secreción tubular renal de potasio
Enfermedad falciforme
Lupus eritematoso sistémico
Posterior a trasplante renal
Uropatía obstructiva
Enfermedad tubulointersticial renal
Seudohipoaldosteronismo
Acidosis tubular renal distal hiperpotasémica

Inhibidores de la secreción tubular
Diuréticos: amilorida, espironolactona, triamtereno
Ciclosporina
Litio
Digitálicos

Distribución anormal del potasio
Acidosis metabólica
Deficiencia de insulina
Hipertonicidad (p. ej., hiperglucemia)
Deficiencia de aldosterona
Bloqueo de los receptores β-adrenérgicos
Agonistas de los receptores α-adrenérgicos
Ejercicio
Parálisis periódica
Digitálicos
Succinilcolina

ECA, enzima convertidora de la angiotensina; IFG, índice de filtración glomerular; GI, gastrointestinal.
Adaptado de Rastegar A, DeFronzo RA: Disorders of potassium metabolism associated with renal disease. En Schrier W, Gottschalk CW [ed.]: Diseases of the Kidney, 5ª ed. Boston, Little, Brown, 1992, págs. 2645-2661.

pectro de niveles de ingestión de K^+ en el largo plazo. En consecuencia, la presencia de una hiperpotasemia significativa solo se observa en presencia de un defecto funcional renal o suprarrenal (Rastegar y DeFronzo, 1992; Rose, 1989).

El enfoque diagnóstico del paciente con trastornos de la homeostasis del K^+ se delinea en las figuras 6-23 y 6-24.

REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE CALCIO

El calcio es el catión bivalente más abundante del cuerpo humano. El contenido total de calcio representa alrededor del 2% del peso corporal y el catión se encuentra presente en el LEC en una concentración de 10 mg/dL (igual a 5 mEq/L o 2,5 mmol/L). Este nivel de calcio es estrechamente regulada sin importar la variación de la ingestión dietaria de calcio (500 a 1.200 mg/día). **La homeostasis del calcio depende de la integración de la absorción intestinal, el remodelado y la reaorción óseos y diversos procesos renales, entre ellos la ultrafiltración glomerular y la reabsorción tubular.** La PTH y la vitamina D son componentes importantes de estos procesos y ejercen acciones en los órganos efectores que regulan el metabolismo del calcio (Suki y col., 2000).

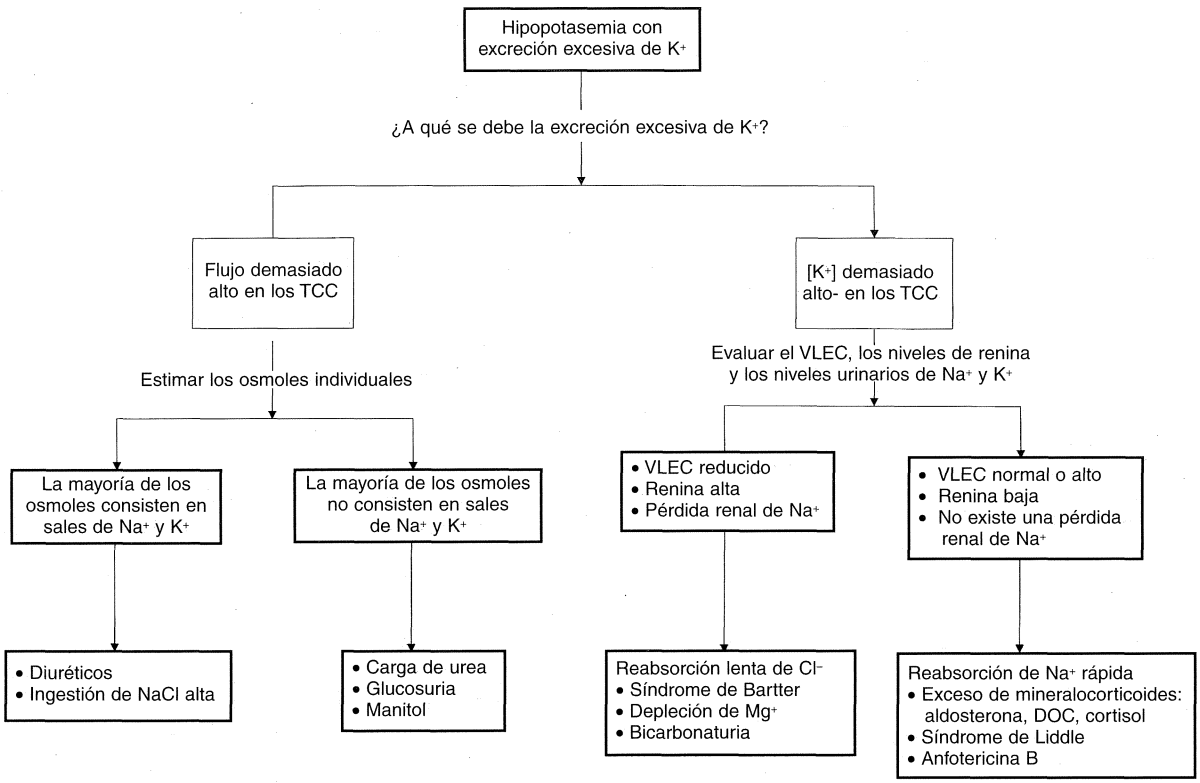


Fig. 6-23. Evaluación clínica del paciente con hipopotasemia. TCC, tubos colectores corticales; DOC, desoxicorticosterona; VLEC, volumen líquido extracelular. (De Halperin ML, Goldstein MB: Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology: A Problem-Based Approach, 2ª ed., Philadelphia, WB Saunders, 1994.)

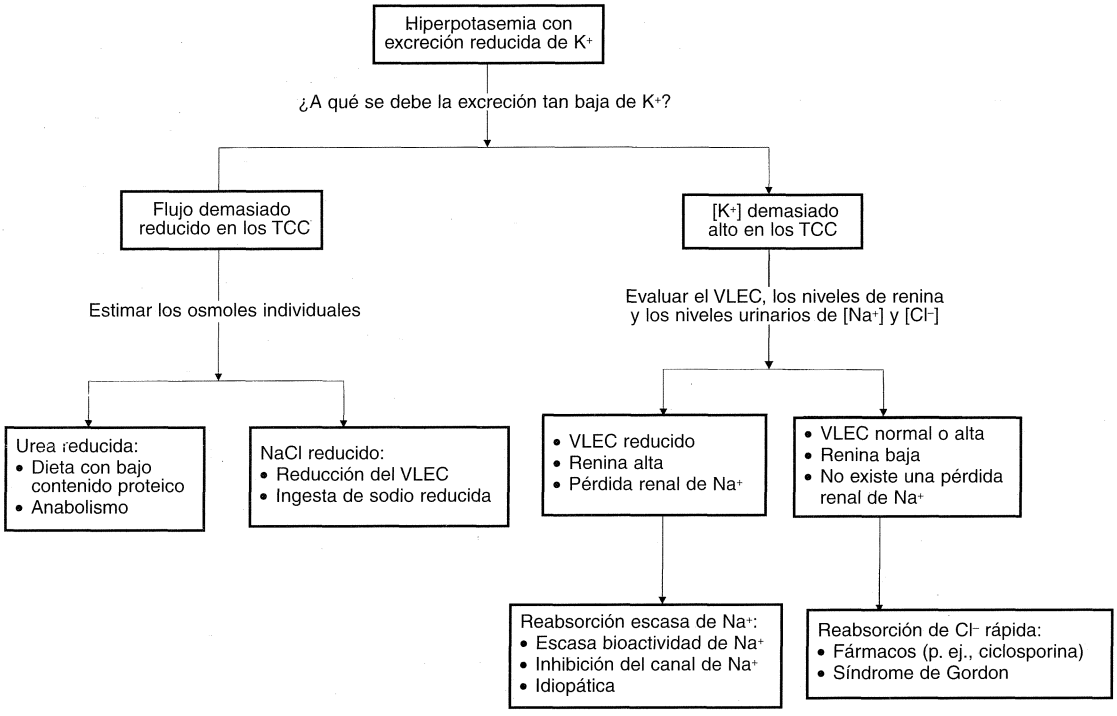


Fig. 6-24. Evaluación clínica del paciente con hipopotasemia y excreción de potasio reducida. TCC, tubos colectores corticales; VLEC, volumen líquido extracelular. (De Halperin ML, Goldstein MB: Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology: A Problem-Based Approach, 2ª ed., Phuladelphia, WB Saunders, 1994.)

Aproximadamente un 40% del calcio plasmático está unido a proteínas, sobre todo a la albúmina; el 60% restante no está unido a las proteínas del plasma y puede ser filtrado a través del glomérulo (Costanza y Windhager, 1992; Toribara y col., 1957). Del Ca^{2+} ultrafiltrable, un 90% es libre no ionizado (5 mg/dL o 1,25 mmol/L) y el 10% restante forma complejos con fosfato, HCO_3^- y otros aniones. **La cantidad relativa de calcio ultrafiltrable depende del pH sanguíneo: disminuye en presencia de una alcalemia grave (pH >7,6) y aumenta en presencia de una acidemia (pH <7,3)** (Peterson y col., 1961). Este fenómeno se debe a que la fijación del calcio a la albúmina y los aniones inorgánicos disminuye a medida que aumenta la concentración plasmática de H^+. El Ca^{2+} ultrafiltrable también aumenta en relación directamente proporcional a la concentración sérica total de Ca^{2+} hasta que el nivel sérico total de Ca^{2+} llega a aproximadamente 15 mg/dL, momento en el cual se produce una declinación relativa del Ca^{2+} ultrafiltrable (Le Grimellec y col., 1974). Inversamente el Ca^{2+} ultrafiltrable disminuye cuando la concentración sérica de Ca^{2+} declina hasta menos de 6 mg/dL (Terepka y col., 1957; Hopkins y col., 1952).

Sitios de transporte de calcio

Menos del 2% de la carga filtrada diaria de calcio se excreta en la orina; esta cantidad es equivalente a la ingesta alimentaria cuando el individuo se encuentra en equilibrio (Suki y col., 2000). Este fenómeno refleja la importante reabsorción tubular renal de calcio (fig. 6-25).

Túbulos proximales

Alrededor del 65% del calcio filtrado se reabsorbe en los túbulos contorneados proximales. Estudios con micropunción mostraron que la reabsorción de calcio en este segmento de la nefrona y en el riñón en general acompaña a la reabsorción de Na^+ y agua (Walser, 1961; Costanza y Weiner, 1974; Costanza y Windhager, 1992).

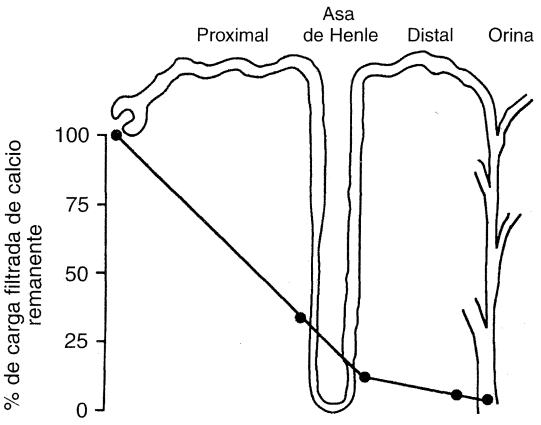


Fig. 6-25. Perfil de la reabsorción de calcio a lo largo de la nefrona de los mamíferos. (De Sutton RAL, Dirks JH: Calcium and magnesium: Renal handling and disorders of metabolism. En Brenner BM, Rector FC [eds.]:The Kidney, 3ª ed., Philadelphia, WB Saunders, 1986, pág. 592.)

Las fuerzas pasivas que gobiernan la reabsorción de calcio consisten en gradientes químicos y eléctricos. En los túbulos contorneados proximales la diferencia transepitelial es positiva y la concentración de calcio aumenta hasta superar la concentración plasmática, lo que contribuye a la reabsorción neta de calcio (Bomsztyk y col., 1984). Sin embargo, después de la supresión de las fuerzas de reabsorción pasivas sigue observándose un cierto grado de reabsorción de calcio, lo que sugiere que en este segmento también tiene lugar un transporte activo de calcio. En los túbulos proximales rectos operan mecanismos de reabsorción de calcio semejantes a los de los tubos contorneados (Bourdeau y Burg, 1986).

Asa de Henle

Los estudios de perfusión tubular sugieren que en las ramas delgada descendente o ascendente del asa de Henle no tiene lugar una reabsorción significativa de calcio (Rocha y col., 1977; Quamme y Dirks, 1980). Por otra parte, cerca del 25% de la carga filtrada de Ca^{2+} se reabsorbe en la rama gruesa ascendente del asa de Henle (Sharegi y Stoner, 1978; Costanza y Windhager, 1992). **En el segmento cortical el voltaje luminal positivo es una fuerza impulsora importante de la reabsorción de calcio (Bourdeau y Burg, 1979).** No obstante, es probable que exista un componente activo de reabsorción de calcio en este segmento dado que el egreso de calcio continúa después de la supresión experimental de las fuerzas impulsoras pasivas (Friedman, 1988). El transporte de calcio en la rama gruesa ascendente medular dependería principalmente de fuerzas impulsoras pasivas similares a las que operan en el segmento cortical (Suki y col., 1980).

Túbulos contorneados distales

Aproximadamente un 8% del calcio filtrado se reabsorbe en este segmento nefronal localizado entre la mácula densa y los túbulos colectores (Suki y col., 2000). Varias observaciones sugieren que este proceso se lleva a cabo mediante un transporte activo: 1) la concentración de Ca^{2+} en el líquido tubular que ingresa al segmento desde la rama gruesa ascendente del asa de Henle es relativamente reducida debido a la reabsorción de una mayor cantidad de Ca^{2+} que de agua desde la rama gruesa del asa de Henle (Costanza y Windhager, 1978) y 2) el tubo colector distal se asocia con una diferencia de potencial transepitelial de negatividad luminal (Wright, 1971). Al igual que en los túbulos proximales y la rama gruesa ascendente del asa de Henle la reabsorción de Na^+ y Ca^{2+} tiene lugar en forma paralela. Sin embargo, estos procesos de transporte pueden disociarse en presencia de alteraciones del nivel de PTH y de diversos estados patológicos que se comentarán más adelante.

Túbulos colectores

En condiciones fisiológicas, en los túbulos colectores se reabsorbe una pequeña cantidad de calcio (Bourdeau y Hellstrom-Stein, 1982).

Mecanismos de transporte de calcio por el epitelio tubular

Varias características de las células epiteliales renales indican que tienen uno o más mecanismos para la extrusión de calcio necesarios para mantener la homeostasis del calcio. Por ejemplo, la concentración extracelular de calcio (10^{-3} mol/L) supera ampliamente la concentración citosólica (10^{-7} mol/L), las membranas celulares renales son permeables al Ca^{2+} y el compartimiento intracelular es eléctricamente negativo (aproximadamente –70 mV) en relación con el espacio extracelular (Costanza y Windhager, 1992). **Entre los mecanismos que participan en el egreso de calcio desde estas células se encuentran la Ca^{2+}-ATPasa y la bomba de intercambio Na^+-Ca^{2+}, localizados en la membrana basolateral.** Además, el Ca^{2+} citosólico es regulado a través de su unión a la calmodulina y otras proteínas intracelulares y la mayor parte de calcio no ionizado es secuestrada en el interior de las mitoconcrias y el retículo endoplasmático (Johnson y Kumar, 1994).

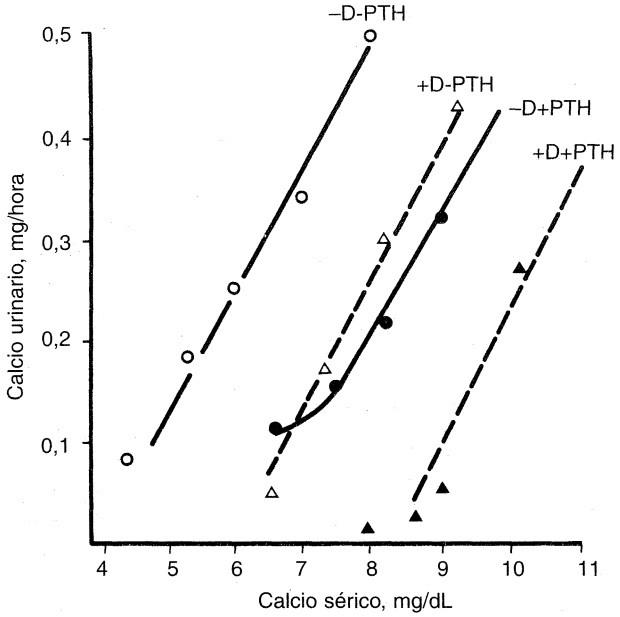


Fig. 6-26. Efectos de la hormona paratiroidea (PTH) y la vitamina D sobre el transporte tubular de calcio. (Datos derivados de Seldin DW, Giebisch G: The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2ª ed., New York, Raven, 1992, pág. 1358.)

Factores que regulan el transporte de calcio (cuadro 6-5)

Hormona paratiroidea

La PTH estimula directamente la reabsorción renal de calcio (fig. 6-26). Este efecto es mediado por la adenilato ciclasa sensible a la PTH y el aumento de la producción de cAMP en los túbulos proximales, la rama gruesa ascendente del asa de Henle, los túbulos distales y los túbulos conectores (Bourdeau y Burg, 1980; Chabardès y col., 1975; Morel, 1981; Costanza y Windhager, 1992). Por el contrario, la PTH no ejerce efectos sobre el transporte de Ca^{2+} en la rama gruesa ascendente medular (Friedman, 1988).

El efecto principal de la PTH sobre la regulación renal del Ca^{2+} tiene lugar en los túbulos distales, en donde la PTH estimula la reabsorción activa de calcio independientemente del transporte de Na^+ y agua (Costanza y Windhager, 1980; Suki y col., 2000). La PTH aumenta la actividad de la adenilato ciclasa mediante una proteína G estimuladora que se acopla a los receptores para PTH en la membrana basolateral (Bourdeau, 1993). Este proceso conduce a la activación de canales del calcio sensibles a la dihidropiridina. El posterior aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} se ha atribuido sobre todo al ingreso del Ca^{2+} luminal más que a la liberación de Ca^{2+} desde los depósitos intracelulares (Le Grimellec y col., 1974; Backasi y Friedman, 1990; Costanza y Windhager, 1992). Esta respuesta es mediada por la proteíncinasa asociada con el cAMP (Lau y Bourdeau, 1989).

Vitamina D

El riñón es el principal sitio productor de la forma más activa de la vitamina D: la 1,25 dihidroxivitamina D_3 (calcitriol; 1,25-α-OH_2D_3) (Fraser y Kodicek, 1970). La enzima responsable de la producción de 1,25-$(OH)_2D_3$ a partir de 25(OH)D es la 25-(OH)D-1α-hidroxilasa, una monooxigenasa del citocromo P-450. Esta enzima se localiza en los túbulos contorneados proximales y los túbu-

Cuadro 6-5. *Factores que afectan la reabsorción de calcio*

	Segmento de la nefrona		
Factor	*Túbulos proximales*	*Rama gruesa ascendente*	*Túbulos distales*
Expansión del volumen	Reducida	?	Reducida
Acidosis	Reducida	?	Reducida
Alcalosis	Incrementada	?	?
Hipercalcemia	Reducida	Reducida	Reducida
Hipermagnesemia	Reducida	Reducida	?
Depleción de fosfato	Reducida	?	Reducida
Hormona paratiroidea	Incrementada	Incrementada	Incrementada
Insulina, glucosa	Reducida	?	Reducida

?, se desconoce.
Adaptado de Suki WN, Lederer ED, Rouse D: Renal transport of calcium, magnesium, and phosphate. En Brenner BM [ed.], Brenner and Rector's The Kidney, 6ª ed., Philadelphia, WB Saunders, 2000, págs. 520-574.)

los rectos (Ghazarian y col., 1974); la actividad de la 1α-hidroxilasa es estimulada directamente por la PTH en los túbulos contorneados proximales y por la calcitonina en los túbulos rectos proximales (Akiba y col., 1980).

La vitamina D aumenta la reabsorción renal de calcio en los segmentos distales de la nefrona (Costanza y col., 1974; Suki y col., 2000) e induce la producción de calbindina-D_{28}, una proteína fijadora de calcio dependiente de la vitamina D que aparentemente incrementa la difusión de calcio a través de las células epiteliales tubulares renales (Taylor y col., 1982; Bronner y Stein, 1988; Costanza y Windhager, 1992; Bourdeau, 1993).

Volumen líquido extracelular

La reabsorción tubular proximal de sodio disminuye durante la expansión del volumen y aumenta en presencia de una disminución del LEC. Como se comentó antes, la reabsorción de calcio y Na^+ tiene lugar en forma paralela en los túbulos proximales; en consecuencia, la reabsorción de Ca^{2+} aumenta ante una reducción del LEC y disminuye durante la expansión del volumen LEC (Walser, 1961).

Diuréticos (véase fig. 6-21)

- *Inhibidores de la anhidrasa carbónica:* esta clase de diuréticos inhibe la reabsorción tubular proximal de Na^+ y Ca^{2+} (véase la sección titulada "Equilibrio ácido-base") pero no aumenta la excreción urinaria de calcio (Beck y Goldberg, 1973). Esta disociación del transporte renal de Na^+ y Ca^{2+} muy probablemente refleje un aumento de la reabsorción de Ca^{2+} en los segmentos distales de la nefrona (Costanza y Windhager, 1992; Walser, 1961).
- *Diuréticos del asa:* estos agentes promueven la diuresis mediante la inhibición del transportador Na-K-2Cl en la rama gruesa ascendente (véase la sección dedicada a la excreción renal de potasio). Además, estos diuréticos suprimen el potencial transepitelial con positividad luminal que en condiciones normales promueve la reabsorción pasiva de calcio (Bourdeau y Burg, 1979; Hebert, 1999). El resultado final es el aumento de la excreción de Na^+ y Ca^{2+}. **Sin embargo, este efecto puede ser atenuado mediante la disminución del volumen de LEC y el aumento de la fracción de filtración dado que estas condiciones aumentan la reabsorción de Ca^{2+} en los túbulos proximales.**
- *Diuréticos tiazídicos:* a diferencia de los diuréticos del asa, los diuréticos tiazídicos inhiben la reabsorción de NaCl en el segmento diluyente cortical de la nefrona (Costanza, 1985). **Además, estos fármacos no inhiben la reabsorción de calcio sino que ejercen un efecto hipocalciúrico tanto en tratamientos agudos como durante la administración crónica, independientemente del volumen del LEC.** El mecanismo de acción involucra la inhibición del cotransporte de NaCl neutro por los túbulos distales, lo que reduce la concentración intracelular de Na^+. A su vez, la reducción de la concentración intracelular de Na^+ estimula el intercambio Na^+-Ca^+ en la membrana basolateral y aumenta la reabsorción de Ca^{2+} (Costanza y Windhager, 1992; Friedman y col., 1981; Hebert, 1999).
- *Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, triamtereno, espironolactona):* estos diuréticos reducen la depuración renal de calcio (Costanza, 1984) y sus efectos son aditivos con los de los diuréticos tiazídicos (Alon y col., 1984).

Receptores sensores de calcio

Se ha identificado un receptor sensor de calcio (CaSR) en la cara basolateral de la rama gruesa ascendente cortical, en donde se localizan los receptores para la PTH (fig. 6-27) (Brown y col., 1998). Estos receptores también se han aislado en las paratiroides, el tiroides, el cerebro y el intestino y en la membrana apical de los túbulos proximales, la rama gruesa ascendente de las asas de Henle corticales y medulares y los túbulos contorneados distales. **Este receptor acoplado a proteína G es activado por una concentración extracelular alta de Ca, lo que conduce a una inhibición de la producción de cAMP y a una reducción de la reabsorción tubular renal de calcio. Estos receptores también fijan Mg y otros iones polivalentes** (Suki y col., 2000).

La perfusión luminal de los tubos colectores medulares internos con un elevado contenido de calcio reduce el flujo de agua estimulado por la vasopresina en hasta un 40%. Este efecto puede producirse como consecuencia directa de la activación del CaSR. Además, la activación del CaSR también puede reducir la acumulación de solutos en la médula renal mediante la inhibición de la actividad de los canales del potasio apicales y el cotransportador Na-K-2Cl en la rama gruesa ascendente.

Se han identificado mutaciones de este receptor en síndromes hipocalcémicos e hipercalcémicos. Por ejemplo, las mutaciones inactivadoras conducen a la hipercalcemia hipocalciúrica familiar y el hiperparatiroidismo neonatal severo (Brown y col., 1998). En la hipercalcemia hipocalciúrica familiar el defecto renal persiste a pesar de la paratiroidectomía, lo que indica que el calcio extracelular puede regular el transporte renal de calcio a través de los CaSR. Las mutaciones activadoras del CaSR se asocian con hipocalcemia e hipercalciuria. Las complicaciones de este síndrome incluyen la formación de cálculos, la nefrolitiasis y la insuficiencia renal.

Los agentes calcimiméticos consisten en pequeñas moléculas orgánicas que se fijan al CaSR y reducen la concentración media efectiva (EC_{50}) de receptores susceptibles de ser activados por el calcio (Brown, 1998). **Estos compuestos son promisorios en tanto que nueva estrategia terapéutica para el tratamiento del hiperparatiroidismo** (Coburn y Maung, 2000).

REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE MAGNESIO

El magnesio es un catión divalente predominantemente intracelular que se distribuye sobre todo en los huesos y los tejidos blandos (Alfrey, 1992; Suki y col., 2000). La concentración plasmática normal de Mg^{2+} varía entre 1,7 y 2,3 mg/dL, de los cuales un 70% no es ultrafiltrable y el 30% restante está unido a la albúmina y

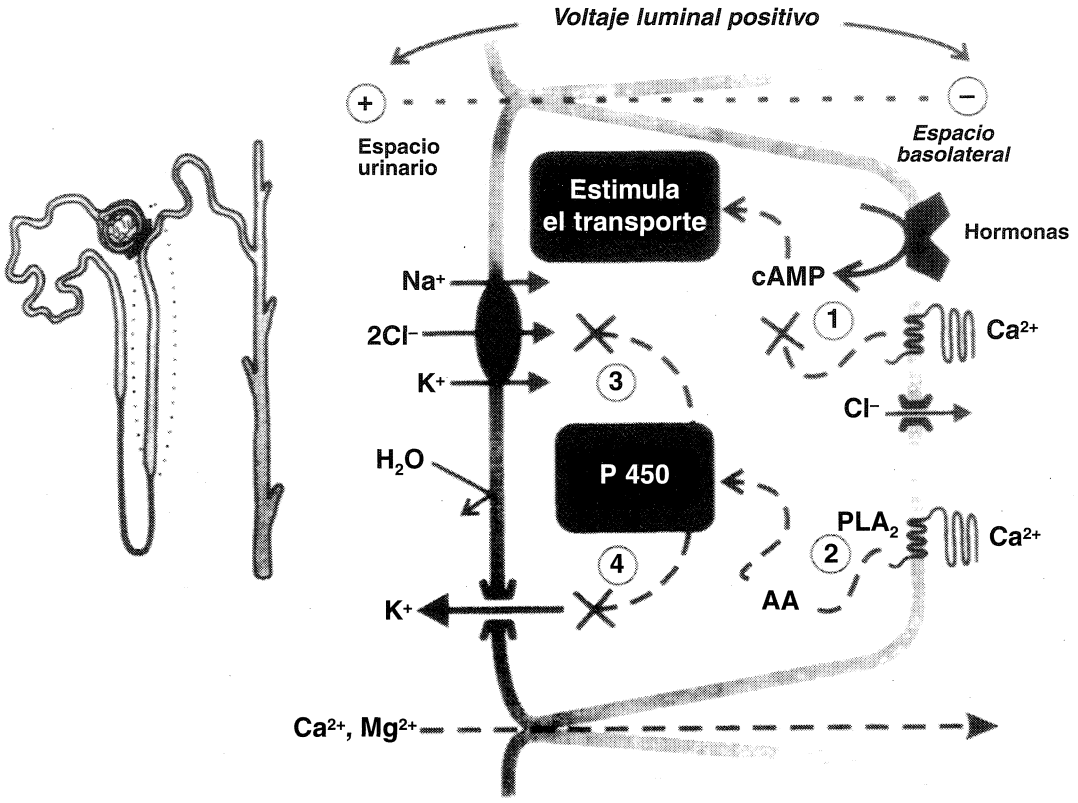


Fig. 6-27. Mecanismo propuesto enel cual el receptor para el calcio regula la reabsorción de cationes divalentes en la rama gruesa ascendente cortical. La hormona paratidoidea (PTH) estimula la reabsorción paracelular de Na y cationes divalentes mediante incrementos de la actividad del cotransportador Na-K-2Cl y el canal de K dependientes de la adenosina monofosfato cíclica (cAMP). Inversamente el receptor de calcio inhibe la reabsorción basal y estimulada por la PTH de estos iones mediante 1) la inhibición de la acumulación de cAMP, 2) la estimulación de la actividad de la fosfolipasa A_2 (PLA_2) y por lo tanto el estímulo de la liberación de ácido araquidónico (AA) resultante y la acumulación de metabolitos P-450 que inhiben la actividad de 3) el cotransportador y 4) el canal de K, con la reducción ulterior de la magnitud del potencial de positividad luminal. (De Brown EM, Pollack M, Herbert SC: The extracellular calcium-sensing receptor: Its role in health and disease. Annu Rev Med 1998;49:15-29. Con autorización *del Annual Review of Physiology*, tomo 49 © 1998, por Annual Reviews, www.annualreviews.org.)

otras proteínas (Quamme, 1992). De los 2.100 mg de Mg^{2+} filtrados diariamente por los glomérulos, un 97% se reabsorbe a lo largo de la nefrona: un 20 a 30% en los túbulos contorneados proximales, un 15% en los túbulos rectos proximales, un 65% en la rama gruesa ascendente del asa de Henle y un 2 a 5% en los túbulos distales (Suki y col., 2000). **A semejanza de lo que ocurre con el Ca2+, la reabsorción de Mg^{2+} en la rama gruesa ascendente tiene lugar en forma paralela con la reabsorción de sodio y cloro.** El potencial transepitelial de positividad luminal es la principal fuerza impulsora de la reabsorción de Mg^{2+} en este segmento nefronal (Sharegi y Agus, 1982). En consecuencia, la reabsorción de Mg^{2+} es reducida por los diuréticos del asa y la expansión del volumen del LEC (Quamme, 1980, 1981).

En el cuadro 6-6 se enumeran los factores que afectan la reabsorción de Mg^{2+}.

REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE FOSFATO

El nivel plasmático total de fosfato es de 14 mg/dL; el, fosfato inorgánico (P_i) representa 3 a 4,5 mg/dL; el fosfato restante forma complejos con lípidos y otros compuestos (Suki y col., 2000). Aproximadamente un 90% del P_i plasmático es ultrafiltrado por los glomérulos y la mitad de esta fraccion se encuentra en forma iónica libre (Berndt y Knox, 1992). Como se verá más adelante, el P_i se encuentra presente en el LEC como un anión divalente o monovalente (véase la sección titulada "Equilibrio ácido-base"). A un pH de 7,4 la relación HPO_4^{2-}:$H_2PO_4^-$ es 4:1. La cantidad relativa de P_i ultrafiltrable disminuye ante un aumento de los niveles plasmáticos de P_i y Ca^{2+}, como ocurre en el hiperparatiroidismo primario y la hipercalcemia asociada con cáncer, muy probablemente debido a la formación de complejos $Ca_3(PO_4^{2-})$ (Cuche y col, 1976; Suki y col., 2000).

Entre un 80 y 95% del fosfato filtrado es reabsorbido por el riñón. La concentración plasmática a la que ocurre la reabsorción de P_i (T_mP) es cercana a la concentración plasmática de P_i en ayunas (Suki y col., 2000). La capacidad de reabsorción tubular se expresa con mayor precisión mediante la relación IFG:T_mP. Cuando el IFG supera los 40 mL/min, la T_mP varía en relación directamente proporcional al IFG. En presencia de un IFG más bajo se produce un aumento del IFG, la concentración de P_I y la relación T_mP:IFG, mientras que en presencia de un IFG alto estos parámetros disminuyen (Anderson y Parsons, 1963: Yanagawa y col., 1983).

Cuadro 6-6. *Factores que afectan la reabsorción de magnesio*

	Segmento de la nefrona		
Factor	*Túbulos proximales*	*Rama gruesa ascendente*	*Túbulos distales*
Expansión del volumen	Reducida	Reducida	?
Acidosis	Reducida	Inalterada	Reducida
Alcalosis	Incrementada	Inalterada	Incrementada
Hipercalcemia	Reducida	Reducida	Inalterada
Hipermagnesemia	Incrementada	Reducida	Inalterada
Hipomagnesemia	Reducida	Incrementada	Inalterada
Depleción de fosfato	Inalterada	Reducida	Reducida
Hormona paratiroidea	Inalterada	Incrementada	?
Vasopresina	Inalterada	Incrementada	Inalterada
Calcitonina	Inalterada	?	Inalterada
Insulina	?	Incrementada	?

?, se desconoce.
Adaptado de Suki WN, Lederer ED, Rouse D: Renal transport of calcium, magnesium, and phosphate. En Brenner BM [ed.], Brenner and Rector's The Kidney, 6ª ed., Philadelphia, WB Saunders, 2000, págs. 520-574.)

Factores que afectan la excreción de fósforo

Hormona paratiroidea

La PTH es el principal agente regulador de la excreción urinaria de fosfato: la infusión de PTH induce fosfaturia; la paratiroidectomía reduce la excreción renal de fosfato (Beck y Goldberg, 1973; Kuntziger y col., 1974; Suki y col., 2000). **Si bien el segmento nefronal más sensible a la acción de la PTH es el túbulo proximal, la PTH también actúa en la nefrona distal** (Agus y col., 1971; Greger y col., 1977; Peraino y Suki, 1980). La PTH estimula la actividad de la adenilato ciclasa en estos segmentos nefronales y se piensa que los efectos de la PTH son mediados por el cAMP (Murer y Biber, 1992).

Fosfato dietario

El riñón se adapta a la ingesta de fosfato en la dieta y la excreción de Pi está directamente relacionada con la ingesta de P_i. La reabsorción fraccional de P_i aumenta durante la ingestión de una dieta con bajo contenido de P_i independientemente de los niveles de PTH, Ca^{2+} sérico u otros determinantes de la excreción de P_i (Anderson y Draper, 1972). Esta adaptación se produce en los túbulos contorneados proximales, en donde se modifica la $V_{máx}$ del transporte de P_i dependiente del sodio (Brazy y col., 1980).

REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE URATO

El ácido úrico es un producto secundario de la degradación de las purinas. Es un ácido débil (véase la sección titulada "Equilibrio ácido-base") que al pH fisiológico de los líquidos corporales se encuentra presente casi exclusivamente (98%) en la forma de urato monosódico (Kippen y col., 1974). En consecuencia, el término *ácido úrico* se utiliza como término general cuando se comenta el metabolismo de la purina y el término *urato* se refiere específicamente a aspectos relacionados con el transporte tubular renal y los síndromes clínicos asociados. **La saturación del plasma humano se produce en presencia de una concentración de urato de entre 6,5 y 7 mg/dL, con disminución de la solubilidad a temperaturas más bajas y a concentraciones de sodio más altas.** En condiciones normales solo un 5% del urato plasmático se encuentra unido a proteínas (Sica y Schoolwerth, 2000).

El urato es filtrado por el glomérulo; la excreción fraccionada de urato en el ser humano varía entre el 7 y el 12%. La reabsorción de urato por los túbulos proximales tiene lugar sobre todo en el segmento S_1, en donde el compuesto ingresa al citoplasma de las células a cambio de aniones hidroxilos (HCO_3^-, Cl, hipurato y lactato) (fig. 6-28) (Weinman y col., 1976; Kahn y Aronson, 1983).

En los túbulos proximales también tiene lugar la secreción de urato, y en el segmento S_2 de los túbulos proximales el índice de secreción supera el índice de reabsorción (Chonko, 1980; Senekjian y col., 1981). La pirazinamida, un inhibidor de la secreción de urato, reduce en forma significativa la excreción urinaria y aumenta los niveles plasmáticos de urato. Por lo tanto, la mayor cantidad del urato presente en la orina es consecuencia de la secreción tubular (Rieselbach y col., 1970; Weiner y Tinker, 1972; Sica y Schoolwerth, 2000).

Factores que afectan el transporte de urato
(cuadro 6-7)

Volumen líquido extracelular

La depuración de urato aumenta con la expansión del volumen del LEC y disminuye con la reducción del volumen del mismo (Steele y Oppenheimer, 1969; Diamond y Meisel, 1975). La magnitud de la reabsorción tubular proximal de urato se modifica en relación directamente proporcional al volumen LEC. El predominio relativo del volumen LEC en relación con la velocidad de flujo urinario como factor determinante de la excreción de urato se ilustra cuando se compara el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH; véase más adelante) y la diabetes insípida. **En el SIADH, el volumen del LEC está expandido, la depuración de urato disminuye y el nivel sérico de urato es inferior al**

valor normal (Mees y col., 1971; Beck, 1979) a pesar de un flujo urinario escaso. En la diabetes insípida se observa una reducción del volumen LEC y una elevación del nivel sérico de urato a pesar de un flujo urinario alto. Estas observaciones también sugieren que la reabsorción de urato por la nefrona distal tiene una importancia relativamente escasa (Sica y Schoolwerth, 2000). Por lo tanto, la expansión del volumen puede ser beneficiosa en pacientes que presentan riesgo de nefropatía por ácido úrico.

pH urinario

El ácido úrico es relativamente insoluble (15 mg/dL) en su forma no ionizada en la orina ácida (pH 4,5). La solubilidad del ácido úrico aumenta notablemente (200 mg/dL) en presencia de un pH alcalino cuando se disocia en urato (Sica y Schoolwerth, 2000).

Otras sustancias

El cuadro 6-7 muestra una lista de fármacos y otros compuestos que afectan la excreción renal de urato.

REGULACIÓN DEL BALANCE HÍDRICO

La concentración corporal total de solutos es mantenida dentro de límites muy estrechos por mecanismos homeostáticos que alteran las tasas de ingesta y excreción de agua (Robertson, 1992). Las desviaciones de la osmolalidad corporal total generalmente se deben a alteraciones del equilibrio líquido y se manifiestan por variaciones de la concentración sérica de Na^{2+}, que es el principal determinante de la osmolalidad plasmática. El aumento o la reducción de la osmolalidad plasmática en más de un pequeño porcentaje de los valores normales pueden conducir a complicaciones neurológicas significativas. El riñón desempeña un papel central en las respuestas integradas esenciales para el mantenimiento del balance hídrico normal y esta función representa un mecanismo de defensa contra estas consecuencias potencialmente fatales.

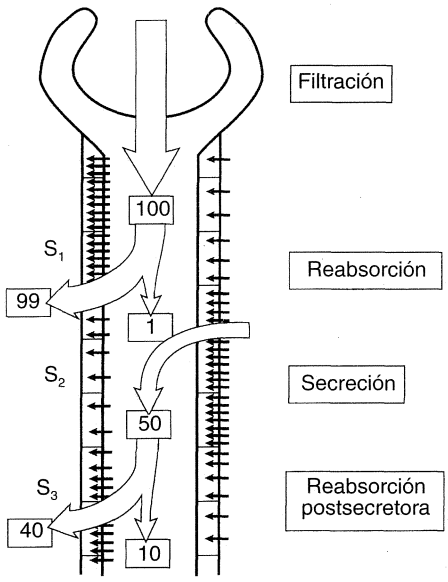


Fig. 6-28. Modelo del transporte renal de urato en el ser humano. A la derecha de la figura se ilustran la filtración, la reabsorción, la secreción y la reabsorción postsecretora. Las *flechas* a izquierda y derecha representan una estimación de la densidad de los transportadores de reabsorción y secreción, respectivamente, en los segmentos S_1, S_2 y S_3 de los túbulos proximales. Los números en los recuadros en el interior de la luz tubular representan la fracción de urato filtrado residual. Las *flechas* denotan la dirección predominante del transporte neto. (De Sica DS, Schoolwerth AC: Renal handling of organic anions and cations: Excretion of uric acid. En Brenner BM [ed.]: Brenner and Rector's The Kidney, 6ª ed., Philadelphia, WB Saunders, 2000, págs. 680-700.)

Cuadro 6-7. *Sustancias que afectan la excreción renal de urato*

Sustancias hiperuricémicas
Sustancias que inhiben la secreción de urato
Salicilatos (bajas dosis, 5 a 10 mg/dL de suero)
Pirazinamida
Ácido nicotínico
Etambutol
Etanol (mediante la producción de lactato)
Ciertos diuréticos "secretados" (furosemida)
Sustancias que estimulan la reabsorción de urato
La mayoría de los diuréticos (en forma indirecta ante una disminución del volumen LEC)
Intoxicación crónica con plomo
Intoxicación crónica con berilio
Sustancias hipouricémicas
Sustancias que inhiben la reabsorción de urato
Probenecid
Sulfinpirazona
Salicilatos (dosis altas ≥15 mg/dL de suero)
Fenilbutazona
Agentes de contraste radiológicos
Manitol
Ácido ascórbico (dosis altas ≥4 g)

LEC, líquido extracelular.
Adaptado de Grantham JJ, Chonko AM: Renal handling of organic ions and cations; excretion of uric acid. En: Brenner BM, Rector FC [eds.]: The Kidney, 4ª ed., Philadelphia, WB Saunders, 1991, págs. 483-509.

Composición de los líquidos corporales

El agua representa el componente principal del cuerpo humano y constituye cerca del 60% del peso corporal total en el hombre y el 50% en la mujer; las diferencias sexuales reflejan el mayor porcentaje relativo de tejido adiposo en la mujer. Un 60% del agua corporal total se encuentra en el compartimiento intracelular y un 40% en el compartimiento extracelular. El agua plasmática representa alrededor del 20% del volumen del LEC (Berl y Robertson, 2000).

La concentración total de solutos en los compartimientos intracelular y extracelular es la misma debido a la alta permeabilidad de las membranas para el agua. Sin embargo, la composición de los solutos extracelulares e intracelulares difiere significativamente debido a los mecanismos de transporte iónico (p. ej., Na^+-K^+-ATPasa)

localizados en las membranas celulares (Rose, 1989). En consecuencia, los iones Na^+, Cl^+ y HCO_3 se localizan predominantemente en el LEC, mientras que los iones K^+, Mg^{2+} y fosfato predominan en el espacio intracelular. La glucosa es metabolizada en las células y por lo tanto se encuentra presente en cantidad significativa solamente en el LEC. Todos estos solutos se conocen con el nombre de *osmoles efectivos* dado que ejercen una fuerza osmótica que determina la distribución de agua en todos los compartimientos del cuerpo (Zerbe y Robertson, 1983). La betaína también es un osmolito y un soluto orgánico osmóticamente activo que es producido en el cerebro y los riñones durante períodos prolongados de hipernatremia. La acumulación de este osmolito puede conducir una tumefacción cerebral después de una corrección demasiado rápida de la hipernatremia (Heilig y col., 1989).

Si la concentración de solutos se vuelve más alta en uno de los compartimientos, el aumento relativo de la presión osmótica determina el pasaje de agua desde el compartimiento vecino a través de las membranas celulares altamente permeables hasta que se establezca un nuevo equilibrio osmótico (Kirk y Schaefer, 1992). El aumento de la osmolalidad efectiva del LEC conduce a la deshidratación celular, mientras que una disminución de la osmolalidad produce sobrehidratación celular. Este fenómeno tiene importancia clínica debido a que los signos y los síntomas neurológicos son consecuencia del flujo de agua entre el interior y el exterior de las células cerebrales (Sterns y col., 1986; Arieff, 1987). Por el contrario, el agregado de un liquido isoosmótico (p. ej., solución fisiológica) al LEC no se asocia con alteraciones de la osmolalidad ni desplazamientos de agua entre los compartimientos corporales.

La osmolalidad total de los líquidos corporales se define por la siguiente ecuación:

$$P_{osm} = 2 \times [Na^+] \text{ plasmático} + \frac{[\text{Glucosa}]}{18} + \frac{\text{BUN}}{2{,}8}$$

donde la concentración plasmática de sodio se multiplica por 2 para responder por los aniones acompañantes (sobre todo Cl^- y HCO_3^-) y la glucosa y el nitrógeno ureico se expresan en milimoles por litro (BUN: nitrógeno ureico en sangre).

Sin embargo, la urea difiere del Na^{2+} y el K^+ debido a que se difunde libremente a través de las membranas celulares y se encuentra presente en iguales concentraciones en los espacios intracelular y extracelular. La urea es considerada un osmol inefectivo dado que no genera un gradiente osmótico y en consecuencia no afecta la distribución de agua (Rose, 1989). Por lo tanto, la osmolalidad efectiva se expresa por la siguiente ecuación:

$$P_{osm} = 2 \times [Na^+] \text{ plasmático} + \frac{[\text{Glucosa}]}{18}$$

Esta ecuación indica que el sodio es el principal factor determinante de la osmolalidad plasmática normal (P_{osm} = 275–290 mOsm/kg). De esta relación se desprende que la concentración sérica de Na^+ es directamente proporcional a la osmolalidad corporal total dado que los compartimientos corporales se encuentran en equilibrio osmótico. Asimismo, la concentración intracelular de K^+ también es directamente proporcional a la osmolalidad corporal total dado que el K^+ representa el osmol efectivo predominante en el espacio intracelular. En consecuencia, las alteraciones de la osmolalidad corporal total y, por lo tanto, de la concentración sérica de Na^+, reflejan cambios de la *relación* entre el contenido corporal de K^+, el contenido corporal de Na^+ y el agua corporal total (Edelman y col., 1958). Esta relación lineal se expresa en la siguiente ecuación:

$$[Na^+] \text{ plasmático} = \frac{Na_i^+ + K_i}{ACT}$$

donde Na_i^+ y K_i^+ se refieren a los iones intercambiables de Na^+ y K^+ no secuestrados en los tejidos corporales y ACT es el agua corporal total.

El punto central hasta aquí expuesto es que la concentración plasmática de Na^+ no se correlaciona con el volumen corporal, de modo que la concentración plasmática de Na^+ no permite predecir el estado del volumen líquido de un paciente: puede existir una hiponatremia en presencia de un aumento del volumen líquido total (p. ej., en la insuficiencia cardíaca congestiva) o de una reducción del volumen líquido total (p. ej., en casos de pérdidas gastrointestinales de líquido). Como se mencionó antes, el volumen sanguíneo circulante efectivo normalmente es regulado por alteraciones de la reabsorción isotónica de sodio por el riñón en respuesta a señales provenientes de receptores de volumen en la circulación cardiopulmonar y los riñones (cuadro 6-8). Esta alteración isotónica del volumen corporal no modifica la osmolalidad plasmática.

Cuadro 6-8. *Factores que gobiernan la regulación y la osmolalidad del volumen corporal*

	Osmorregulación	*Regulación del volumen*
Señal	Osmolalidad plasmática	Volumen circulante efectivo
Sensores	Osmorreceptores hipotalámicos	Seno carotídeo Células yuxtaglomerulares Aurículas
Efectores	Vasopresina	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
	Sed	Sistema nervioso simpático Hemodinamia en los capilares peritubulares Péptido natriurético auricular Vasopresina
Parámetro afectado	Osmolalidad urinaria, ingestión de agua	Excreción urinaria de sodio

Tomado de Rose BD: Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 3ª ed. New York, Raven, 1992, págs. 2837-2872.

La osmolalidad corporal total, y por lo tanto la concentración sérica de sodio, está estrechamente regulada por factores que afectan el equilibrio líquido. Si bien la ingesta de agua normalmente se relaciona con la ingestión y el metabolismo de los alimentos, puede variar de manera significativa en diferentes personas por motivos no relacionados con la dieta. **La ingestión de agua normalmente supera el volumen requerido para el mantenimiento del equilibrio líquido y no depende exclusivamente de la sed en presencia de una osmolalidad corporal normal (285-290 mOsm/kg)** (Lassiter y Gottschalk, 1992). Dentro de este espectro la vasopresina se correlaciona directamente con las osmolalidades plasmática y urinaria. Además, un aumento del agua corporal total del 2% reduce la vasopresina a niveles umbral y trae como consecuencia una dilución máxima de la orina, mientras que un incremento de la osmolalidad plasmática del 2% determina un aumento del nivel de vasopresina suficiente como para inducir una concentración máxima de la orina (Berl y Robertson, 2000). Estas observaciones, junto con el rápido comienzo de acción y la vida media breve de la vasopresina, indican que **esta hormona desempeña un papel más importante que la sed en el mantenimiento del balance hídrico normal.**

No obstante, la sed es un estímulo significativo para la ingestión de agua en los casos en los que la deshidratación celular es secundaria a deprivación de agua o a la administración de NaCl hiperosmótico u otro soluto excluido del compartimiento extracelular. Este mecanismo se desencadena en principio en el momento en que la osmolalidad llega a 295 mOsm/kg, nivel en el cual la secreción de vasopresina corresponde a un máximo grado de compensación renal; estos mecanismos determinan la eliminación de un volumen mínimo de orina con un máximo grado de concentración. **La osmolalidad corporal total puede aumentar de manera significativa en personas con alteraciones del mecanismo de la sed o que no pueden acceder libremente al agua aun cuando la secreción renal de vasopresina y la respuesta renal a esta sustancia sean completamente normales** (véase más adelante). Por el contrario, la acumulación de urea en estados de insuficiencia renal aguda o crónica no estimula la sed ni la secreción de vasopresina debido a que su concentración se equilibra a través de las membranas y por lo tanto no produce deshidratación celular (Robertson, 1992) (fig. 6-29).

La sed también puede aumentar aun cuando la osmolalidad corporal efectiva es normal o se encuentra reducida. Este fenómeno se produce ante una disminución del volumen circulante efectivo. El LEC es un componente del volumen sanguíneo al cual responden los sistemas reguladores mediante la modulación de la excreción de sodio y agua (Schrier, 1988; Blumenfeld y Laragh, 1994; Winaver y col., 2000). El LEC es un parámetro mal definido que refleja la relación entre el volumen minuto cardíaco y la resistencia vascular arterial periférica percibida por barorreceptores en vasos sanguíneos de capacitancia y arteriales.

Algunos ejemplos de estímulos no osmóticos de la sed asociados con una disminución del volumen LEC son la pérdida aguda de sangre, las pérdidas gastrointestinales, la insuficiencia cardíaca congestiva, la ascitis y la hipertensión renovascular unilateral (Schrier, 1988). El sistema renina-angiotensina-aldosterona se encuentra intensamente activado en todas estas condiciones y se ha demostrado que la ANG II es uno de los mediadores de esta potente respuesta dipsógena mediante sus efectos sobre estructuras del SNC localizadas cerca del tercer ventrículo (Lassiter y Gottschalk. 1992).

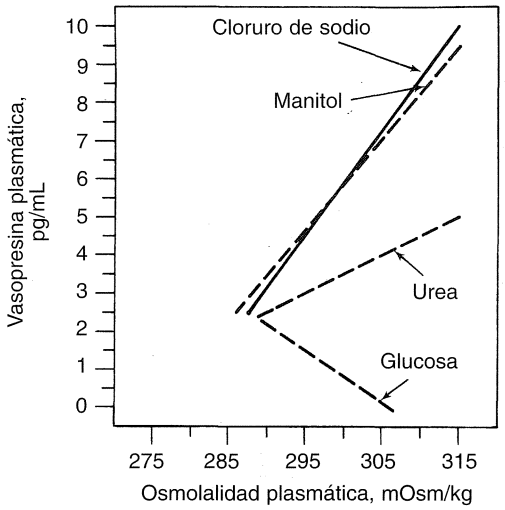


Fig. 6-29. Especificidad de los osmorreceptores por diferentes solutos. Las *líneas* representan la relación entre la vasopresina plasmática y la osmolalidad del plasma en adultos normales durante la infusión intravenosa de soluciones hipertónicas de distintos solutos. (De Robertson GL, Berl T: Pathophysiology of water metabolism. En Brenner BM, Rector FC [eds.]: The Kidney, 4ª ed., Philadelphia, WB Saunders, 1991, págs. 677-736; rediseñado de Zerbe RL, Robertson GL: Osmoregulation of thirst and vasopressin secretion in human subjects: Effect of various solutes. Am J Physiol 1983;224:E607-E614.)

También existen varios estímulos no osmóticos que afectan la tasa de liberación de vasopresina. Al igual que lo que ocurre con la sed, la oferta inadecuada de sangre a la circulación periférica estimula la secreción de vasopresina. Sin embargo, la respuesta de la vasopresina a las alteraciones del volumen LEC es relativamente insensible. Se requiere una **disminución del volumen sanguíneo del 15% para que este factor se convierta en el estímulo dominante de la secreción de vasopresina, en comparación con una modificación de la osmolalidad del 2%** (fig. 6-30) (Dunn y col., 1973). Otros estímulos no osmóticos incluyen la ANG II (Mouw y col., 1971), las náuseas (Rowe y col., 1979), el dolor y varios agentes farmacológicos, incluidos los anestésicos generales (cuadro 6-9).

A diferencia de la ingestión de agua, su excreción es estrechamente regulada por los riñones y normalmente se ve afectada por el nivel de vasopresina y la tasa de excreción de solutos. La cantidad de solutos que debe ser excretada diariamente se relaciona con la ingestión de los mismos; los componentes predominantes incluyen sales de Na^+ y K^+ y urea. El volumen de orina requerido diariamente para excretar esta carga obligada de solutos depende de la disponibilidad de vasopresina y de la respuesta renal a esta hormona.

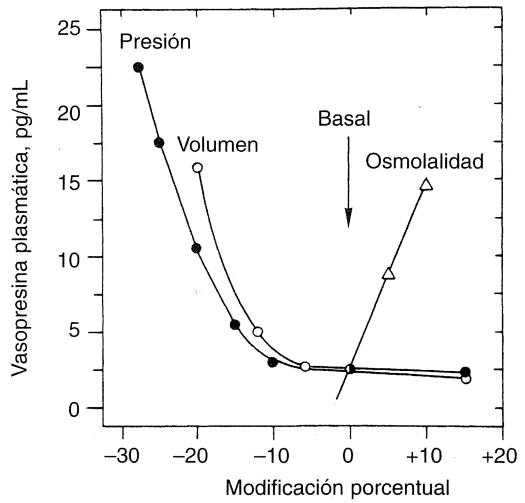


Fig. 6-30. Sensibilidades comparadas de los mecanismos osmorreguladores y barorreguladores. Nótese que la secreción de vasopresina es mucho más sensible a las alteraciones de la osmolalidad sanguínea que a las modificaciones del volumen. (De Gougoux A, Vinay P, Cardoso M y col.: Immediate adaption of the dog kidney to acute hypercapnia. Am J Physiol 1982;243:F227-F234.)

La pérdida de agua insensible, o sea la cantidad de agua eliminada a través de la piel y el tracto respiratorio por evaporación, generalmente equivale a alrededor de 14 mL/kg/día pero puede variar de manera significativa según diversos factores que incluyen tempratura, ejercicio y nivel de ADH (Robertson, 1992). El sudor contiene una cantidad significativa de Na^+ (30 a 65 mEq/L) (Rose, 1989) y por lo tanto se considera que la pérdida a través del sudor es una *pérdida sensible*, con volúmenes mayores de 1 L/día durante el ejercicio o en un clima caluroso.

Cuadro 6-9. *Fármacos asociados con retención de agua*

Fármaco	*Hiponatremia*	*Liberación de ADH*	*Acción renal**
Clorpropamida	+	−	+
Vincristina	+	+	−
Citoxán	+	−	+
Carbamacepina	+	+	?
Clofibrato	−	+	−
Narcóticos	?	+	−
Haloperidol	+	?	?
Flufenazina	+	?	?
Amitriptilina	+	?	?
Tioridazina	+	?	?
AINE	−	−	+
Diuréticos	+	+	+

?, Se desconoce.
* Se refiere a un efecto similar al de la ADH o a la potenciación de la acción renal de la ADH.
ADH, hormona antidiurética; AINE, agentes antiinflamatorios no esteroides.
Adaptado de Robertson GL, Berl T: Pathophysiology of water metabolism. En Brenner BM, Rector FC [eds.]:The Kidney, 4ª ed., Philadelphia, WB Saunders, 1991, pp 677-736; de Gardenswartz MH, Berl T: Drug-induced changes in water excretion. Kidney, 1981; 14-19.

Mecanismos renales de concentración y dilución de orina

Los riñones mantienen la osmolalidad corporal total dentro de un rango bastante estrecho a pesar de amplias variaciones de ingestión de líquido, pérdidas de líquido extrarrenales variables y requerimiento de la excreción urinaria de una carga de soluto generada por el metabolismo de los nutrientes. Para cumplir este objetivo la excreción de solutos y agua es regulada en forma independiente por los riñones. En consecuencia, en condiciones en las que es necesario conservar agua se genera un volumen pequeño de orina hiperosmótica y ante un exceso de agua el riñón produce una mayor cantidad de orina hipoosmótica (Lassiter y Gottschalk, 1992).

El principio de multiplicación por contracorriente, que representa la base de la concentración y la dilución urinarias, establece que cuando se produce un intercambio de material o energía entre dos columnas paralelas de líquido que se mueven en direcciones opuestas la disipación de energía o material disminuye (Lassiter y Gottschalk, 1992; Bankir y col., 2000). Cuando este principio se aplica a los riñones, las asas de Henle actúan como un multiplicador por contracorriente que genera y mantiene un gradiente de solutos longitudinal que aumenta en tonicidad desde la unión corticomedular hasta el extremo de la papila (fig. 6-31). La orina es inicialmente concentrada en la rama descendente del asa de Henle por la difusión de agua hacia el interior de la médula renal. En la rama gruesa ascendente medular se reabsorbe NaCl mediante un proceso de transporte activo (Masilamani y col., 2000). No obstante, este segmento nefronal es relativamente impermeable al agua, de modo que la osmolalidad de la luz tubular disminuye por debajo de la del tejido medular circundante y el gradiente se solutos intersticial no se disipa por los flujos de agua. En condiciones de diuresis hídrica, en las que disminuye la secreción de vasopresina, la hipotonicidad del líquido tubular se mantiene en los túbulos distales y los tubos colectores debido a que estos segmentos son escasamente permeables al agua. En condiciones de antidiuresis, cuando los niveles de vasopresina son altos, el epitelio del tubo colector es sumamente permeable al agua y se produce la difusión de agua desde la luz del tubo colector hacia la médula hiperosmótica. **Por lo tanto, el papel principal de la vasopresina se relaciona con sus efectos sobre la permeabilidad para el agua de los tubos colectores** (Roy y col., 1992).

Sitios de concentración y dilución urinarias

Túbulos proximales

La osmolalidad del ultrafiltrado glomerular es idéntica a la del plasma (Lassiter y Gottschalk, 1992). En los túbulos contorneados proximales tiene lugar una reabsorción isoosmótica de solutos (electrólitos, aminoácidos y HCO_3^-) y agua. El transporte de estos solutos está acoplado al transporte activo de Na^+ impulsado por la bomba Na^+-K^+-ATPasa. Si bien los mecanismos que gobiernan el transporte pasivo de agua desde la luz de los túbulos

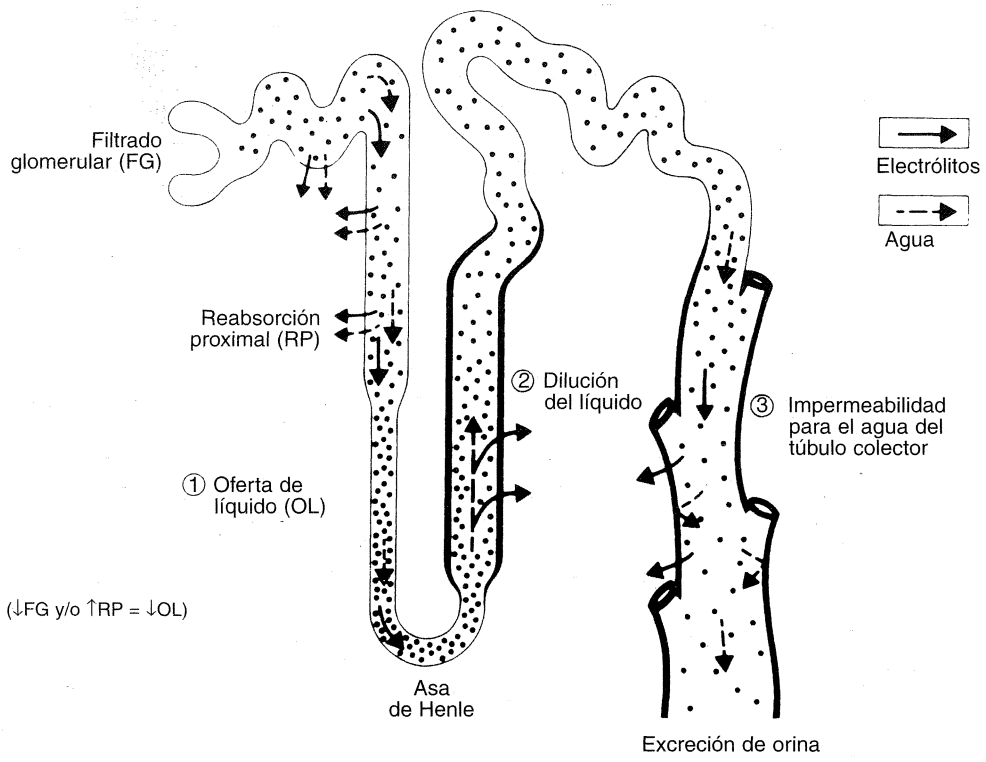


Fig. 6-31. Componentes de los mecanismos de dilución urinaria normal. (De Berl T, Schrier RW: Water mechanisms and the hypo-osmolar syndrome. En Brenner BM, Stein JH [eds.]: Sodium and Water Homeostasis. New York, Churchill Livingstone, 1978, págs. 1-23.)

proximales no se conocen con certeza, en parte responden a diferencias de los coeficientes de reflexión de los diversos solutos que afectan el acoplamiento de solutos y solventes (Moe y col., 2000). Este proceso no se altera por la presencia de ADH. Cerca de dos tercios del filtrado glomerular se reabsorbe en los túbulos proximales.

Rama delgada descendente del asa de Henle

La osmolalidad del líquido tubular en este segmento nefronal aumenta a medida que el líquido desciende en el interior de la médula. Este fenómeno se debe principalmente a que el agua se difunde desde la luz hacia el intersticio hipertónico. En algunas especies una pequeña cantidad de solutos se difunde (p. ej., Na^+, Cl^+, urea) hacia la luz tubular. Este segmento no tiene la capacidad de transportar activamente una cantidad significativa de solutos debido a la escasa actividad de la bomba Na^+-K^+-ATPasa (Masilamani y col., 2000).

Rama delgada ascendente del asa de Henle

Las ramas delgadas ascendentes no se encuentran presentes en las nefronas de asas cortas originadas en la corteza. En las nefronas de asas largas originadas en la unión corticomedular la rama delgada ascendente se origina en la curva del asa en la médula interior. En este segmento el líquido tubular tiene una menor osmolalidad que el líquido de la rama descente vecina, lo que indica que este segmento tiene capacidad diluyente. Este fenómeno se debe a la escasa permeabilidad al agua. Al igual que en la rama delgada descendente, en la rama delgada ascendente existe una escasa actividad de Na^+-K^+-ATPasa, de manera que solo se reabsorbe una pequeña cantidad de NaCl (Roy y col., 1992; Masilamani y col., 2000). En el modelo pasivo propuesto por Kokko y Rector (1972) el líquido de la rama delgada ascendente se torna progresivamente más diluido debido a que el egreso pasivo de NaCl desde la luz tubular es mayor que el ingreso de urea desde el intersticio medular.

Rama gruesa ascendente del asa de Henle

El líquido tubular se torna progresivamente más diluido a medida que fluye desde la rama delgada ascendente hacia la rama gruesa ascendente del asa de Henle y en el momento en que ingresa a los túbulos distales es isoosmótico con respecto al plasma independientemente de la presencia o la ausencia de vasopresina. **Este proceso de dilución ocurre porque la reabsorción activa de Na^+ no se acompaña de a reabsorción de agua. Dos propiedades de la rama gruesa ascendente posibilitan este fenómeno: 1) este segmento se asocia con la actividad Na^+-K^+-ATPasa más importante de todos los segmentos nefronales, lo que determina una alta tasa de transporte de iones acoplados mediante el cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$** (Hebert y col., 1981; Hebert y Andreoli, 1984) **y 2) la rama gruesa ascendente tiene una muy escasa permeabilidad para el agua** (Blumenfeld, 1989a; Masilamani y col., 2000). Como consecuencia de este "efecto único", el NaCl es el soluto predominante en el intersticio medular interno. La vasopresina estimula la reabsorción de NaCl en este segmento, lo que incrementa la multiplicación por contracorriente; es decir, el proceso responsable de la generación y el mantenimiento del gradiente corticomedular.

Túbulos colectores

La concentración de líquido tubular que ingresa a este segmento nefronal desde los túbulos distales es de aproximadamente 100 mOsm/kg. En condiciones de diuresis hídrica los TCC son impermeables al agua y la osmolalidad urinaria disminuye debido a la reabsorción de Na^+ en curso. En condiciones de antidiuresis la vasopresina aumenta la permeabilidad para el agua en este segmento y también la reabsorción de Na^{++} estimulada por la aldosterona, lo que promueve el egreso de agua desde los túbulos hacia el intersticio (Roy y col., 1992). Por el contrario, la permeabilidad para la urea es escasa y no es incrementada por la vasopresina. **Por lo tanto, la osmolalidad del líquido tubular es mayor en el momento en que el líquido abandona los TCC e ingresa en los tubos colectores medulares dado que se ha reabsorbido el agua y la concentración tubular de urea se ha incrementado.** Las propiedades de los tubos colectores medulares externos son similares a las de los TCC.

En presencia de vasopresina la porción inicial de los tubos colectores medulares internos es sumamente permeable al agua pero no a la urea, de modo que la concentración de urea alcanza un valor máximo (Chou y col., 1993). **Sin embargo, en el tercio terminal de este segmento la permeabilidad para la urea aumenta en forma pronunciada y tiene lugar un rápido egreso de urea hacia el intersticio medular.** El enorme incremento en magnitud del transporte de urea sugiere que la difusión facilitada por un transportador específico de urea podría tener lugar solo en este segmento (Gillin y Sands, 1993). Este aumento sustancial de la reabsorción de urea determina un incremento del contenido de urea y la osmolalidad de la médula interna, lo que promueve la reabsorción adicional de agua. Además de urea, en el intersticio medular también se acumulan Na^+, K^+ y NH_4^+. Diversos estudios han mostrado que en la médula interna también se acumulan compuestos orgánicos osmóticamente activos, designados con el nombre de *osmolitos* (Gullans y col., 1988, 1989; Blumenfeld y col., 1989a, 1989b; Masilamani y col., 2000).

Vasa recta

Los vasa recta son vasos sanguíneos en forma de horquilla que nacen de las arteriolas eferentes de las nefronas yuxtaglomerulares. Estos vasos están organizados como canales paralelos a través de los cuales la sangre ingresa y egresa del intersticio medular (Roy y col., 1992). Esta disposición genera un mecanismo de difusión por contracorriente mediante el cual los solutos reabsorbidos por el asa de Henle y los tubos colectores difunden desde las ramas ascendentes hacia las ramas descendentes de los vasa recta y quedan atrapados en el intersticio medular. La eficiencia de este mecanismo aumenta debido al escaso flujo sanguíneo que irriga la médula. En condiciones en las que el flujo sanguíneo medular aumenta en forma anormal (p. ej., durante la diuresis osmótica) la osmolalidad medular disminuye y la capacidad de concentración urinaria se deteriora (véase más adelante).

Canales de agua

La unción de la vasopresina a los receptores V_2 (V_2R) específicos estimula un intercambio GDP-GTP en la proteína fijadora de GTP, G_s, localizada en la membrana plasmática basolateral de la rama gruesa ascendente y las células principales de los tubos colectores (Brown y Nielsen, 2000). A su vez, la estimulación de la adenilato ciclasa promueve la generación de cAMP. En el curso de minutos se observa la aparición de agregados de partículas intramembranosas en la membrana que enfrenta la luz de las células principales de los tubos colectores (Zeidel y col., 1993; Bichet, 1994). Estas partículas contienen canales del agua que se insertan en la membrana apical en respuesta a la estimulación por la vasopresina e incrementan la permeabilidad para el agua en los tubos colectores (Brown y Nielsen, 2000). En el momento en que se interrumpe la estimulación con vasopresina la endocitosis de las membranas que contienen los canales de agua interrumpe el contacto entre estos canales y la superficie luminal acuosa y la permeabilidad para el agua disminuye marcadamente (Ziedel y col., 1993). El vínculo entre la acuaporina-2 (AQP-2), un canal del agua, y el transporte renal de agua mediado por la vasopresina se estableció cuando se descubrió una mutación del gen de AQP-2 en pacientes con una diabetes insípida nefrogénica congénita (véase más adelante) (Deen y col., 1994; Knoers y Os, 1995). **Estudios ulteriores han establecido una relación entre trastornos adquiridos del equilibrio hídrico y anomalías de AQP-2, incluida la diabetes insípida nefrogénica causada por obstrucción del tracto urinario, litio, hipopotasemia e hipercalcemia** (Brown y Nielsen, 2000).

En resumen, los riñones mantienen la osmolalidad corporal total mediante la regulación coordinada de la reabsorción de solutos y la excreción de agua. Este proceso requiere un IFG adecuado, una oferta suficiente de filtrado al asa de Henle y los túbulos colectores y una secreción de vasopresina suficiente con una capacidad de respuesta adecuada a esta sustancia en los segmentos distales de la nefrona.

Medición de la excreción y la reabsorción renales de agua

En condiciones normales el volumen de orina excretado diariamente se relaciona con la disponibilidad de vasopresina y con la cantidad de soluto presente en la orina, la que en condiciones de equilibrio, se correlaciona con la ingestión alimentaria (Rose, 1989). Si el espectro normal de osmolalidad urinaria varía entre aproximadamente 100 y 1200 mOsm/kg y la carga de solutos diaria obligada diaria en un individuo es de 600 mOsm, el volumen de orina requerido varía entre 500 mL/día (en presencia de un máximo efecto de la vasopresina) y 6 L/día (en ausencia de vasopresina). De este ejemplo se desprende que la osmolalidad urinaria se correlaciona con la ingestión diaria y la excreción de solutos. En consecuencia, si la ingestión y la excreción de solutos en este mismo individuo disminuye de 600 a 500 mOsm/día debido a una restricción de proteínas en la dieta, el espectro de

volumen urinario disminuye a 420 mL/día (en presencia de un máximo efecto de la vasopresina) y aumenta a 5 L/día (en ausencia de vasopresina). Por lo tanto, en presencia de cualquier nivel de vasopresina el volumen de orina excretado depende de la carga de solutos y puede variar ampliamente en presencia de cualquier nivel de osmolalidad urinaria (Rose, 1989; Berl y Robertson, 2000). Por este motivo, la osmolalidad urinaria no permite una determinación cuantitativa precisa de la cantidad de agua excretada o retenida.

Para calcular la cantidad de agua excretada o retenida por los riñones es conveniente tener presente que la orina excretada tiene dos componentes: uno que contiene todos los solutos en una solución isotónica (denominado C_{osm} o clearence osmolar) y otro que contiene solo agua libre de solutos denominado C_{H_2O}, o clearence de agua libre). El volumen (V) urinario total (p. ej., en litros/día) es representado por la suma de C_{osm} y C_{H_2O}:

$$V = C_{osm} + C_{H_2O}$$

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \times V}{P_{osm}}$$

donde
P_{osm} = osmolalidad plasmática y
U_{osm} = osmolalidad urinaria

$$C_{H_2O} = V - C_{osm} = V \times \left(1 - \frac{U_{osm}}{P_{osm}}\right)$$

Cuando la orina es hipoosmótica en relación con el plasma, la C_{H_2O} tiene un valor positivo. **La hiponatremia se produce cuando no se cumplen uno o más de estos requisitos; por ejemplo, en presencia de una reducción del IFG, cuando los diuréticos interfieren con la reabsorción de NaCl o ante un exceso de vasopresina (p. ej., SIADH).** La hiponatremia también puede ser consecuencia de la ingestión de una cantidad de agua que supere la capacidad renal de excretar agua libre de solutos (>10-20 L/día).

La orina hiperosmótica con respecto al plasma consiste de una solución isosmótica y un volumen de agua libre de solutos que ha sido reabsorbido por el riñón a fin de aumentar la osmolalidad de la orina (Rose, 1989). La expresión $T^c_{H_2O}$ designa a este volumen de agua movido de la orina y puede expresarse mediante la siguiente ecuación:

$$T^c_{H_2O} = -C_{H_2O}$$

Esta relación incluye la urea como un componente principal de la osmolalidad urinaria. Sin embargo, la concentración plasmática de Na^+ es determinada sobre todo por el contenido corporal de los osmoles extracelulares (sales de Na^+) y los iones intracelulares (sales de K^+); la urea no es un osmol eficaz debido a que difunde libremente a través de las membranas celulares y no contribuye a la concentración plasmática de Na^+. En consecuencia, el nivel sérico de Na^+ no se ve afectado por la cantidad de urea excretada en la orina. **Un indicador más preciso del efecto de la producción urinaria sobre la concentración sérica de Na^+ es representado por el parámetro cuantitativo conocido con el nombre de reabsorción de agua libre de electrólitos** ($T^c_{H_2O}$) (Rose, 1989). En esta ecuación el valor de U_{osm} es reemplazado por $U_{Na^+ + K^+}$ (la suma de las concentraciones urinarias de Na^+ y K^+) y P_{osm} es reemplazado por P_{Na^+} (la concentración plasmática de Na^+):

$$T^c_{H_2O} = V \left(\frac{U_{Na^+ + K^+}}{P_{Na^+}} - 1 \right)$$

En resumen, se requieren varias condiciones para la formación de agua libre de solutos por el riñón: 1) un IFG y una oferta de filtrado al asa de Henle adecuados donde 2) el líquido tubular está diluye debido a la reabsorción de NaCl sin arrastrar agua y 3) la impermeabilidad para el agua de los túbulos colectores.

Trastornos de la osmorregulación

Hiponatremia (fig. 6-32)

La hiponatremia, definida por una concentración plasmática de sodio inferior a 135 mEq/L, se encuentra presente en un 1 a 2% de todos los pacientes internados en hospitales y es el trastorno electrolítico más frecuente en la práctica clínica (Anderson, 1986; Bichet y col., 1992). En presencia de un IFG normal (144 L/día) alrededor de un 15 a un 20% (25 L/día) del filtrado llega a la rama gruesa ascendente del asa de Henle, en donde se torna hipotónico debido a la reabsorción de NaCl no acompañada de agua (Bichet y col., 1992). En estas condiciones pueden consumirse hasta 25 L de agua por día sin que se instale una hiponatremia. Sin embargo, la hiponatremia aparece cuando se ingiere una cantidad insuficiente de agua en presencia de una disminución de la capacidad renal de generar agua libre de solutos. Esto ocurre en presencia de una o más de las siguientes condiciones: 1) reducción del IFG, 2) oferta insuficiente de filtrado al segmento diluyente distal o disfunción de este segmento nefronal por la presencia de una enfermedad tubulointersticial o el uso de diuréticos y 3) un nivel excesivo de vasopresina en relación con la concentración sérica de Na^+ (Bichet y col., 1992). Esta alteración del clearence de agua libre de solutos en pacientes con hiponatremia se refleja en la incapacidad de excretar una orina con una dilución máxima (U_{osm} = 100 mOsm/kg).

El diagnóstico y el tratamiento adecuados de la hiponatremia requieren de la identificación de la causa y los factores que la perpetúan. Las consideraciones generales incluyen establecer si la hiponatremia realmente refleja un estado hipoosmolar y si el LEC total se encuentra reducido, normal o aumentado.

Hiponatremia con osmolalidad plasmática normal

Seudohiponatremia. Un 93% del plasma está compuesto por agua y la fase no acuosa restante está com-

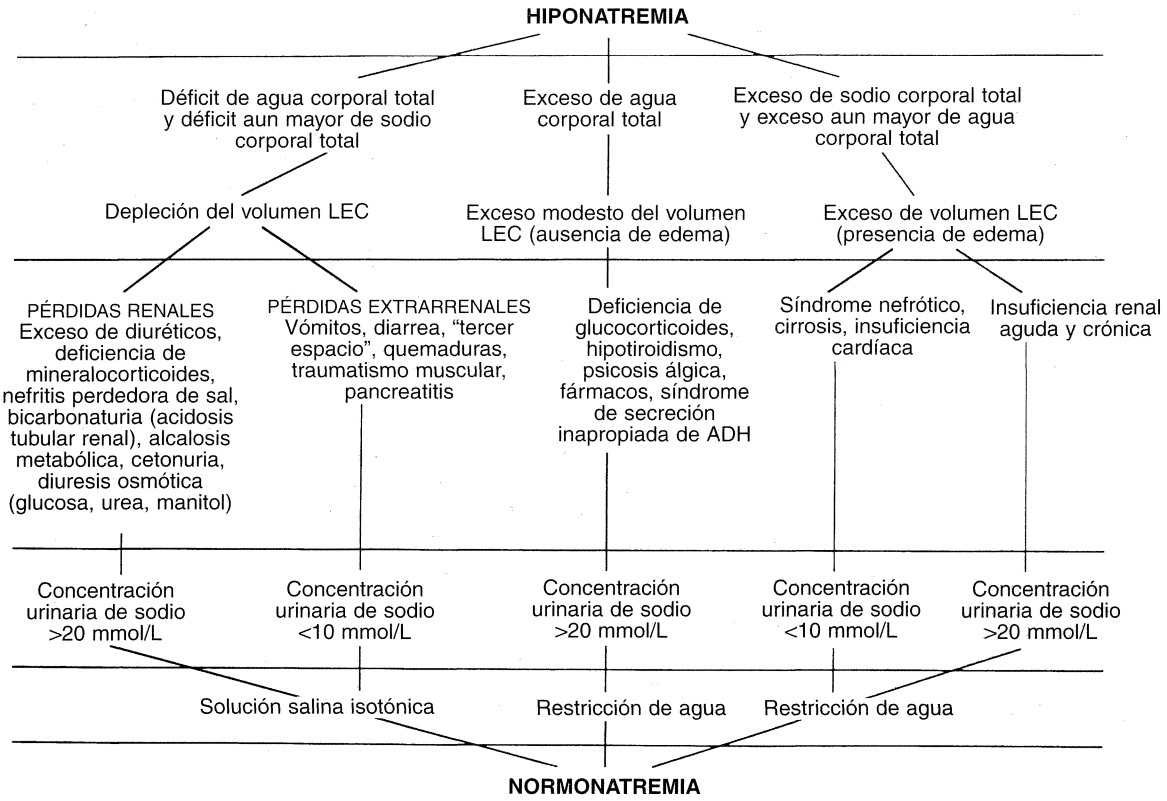


Fig. 6-32. Abordaje del paciente hiponatrémico. ADH, hormona antidiurética; LEC, líquido extracelular. (De Berl T, Anderson RJ, McDonald KM, Schrier RW: Clinical disorders of water metabolism. Kidnet Int, 1976;10:117-132.)

puesta principalmente por proteínas y lípidos. **La concentración normal de Na^+ en la fase acuosa es de alrededor de 151 mEq/L; no obstante, el valor informado por el laboratorio clínico es menor (140 mEq/L) dado que se expresa como la relación de Na^+ en el volumen plasmático total** (Bichet y col., 1992). En condiciones en las que aumenta la proporción de fase no acuosa, como ocurre en trastornos asociados con hiperlipidemia o hipoproteinemia, la concentración de Na^+ en el volumen plasmático total disminuye, aunque tanto la concentración de Na^+ en el agua del plasma como la osmolalidad corporal total son normales (Halperin y Goldstein, 1994). En consecuencia, la hiponatremia asociada con una osmolalidad normal se designa con el nombre de seudohiponatremia. Algunos ejemplos de seudohiponatremia incluyen el mieloma múltiple y otras hiperproteinemias, en las que el nivel plasmático de proteínas es mayor de 10 g/dL, y las hiperlipidemias asociadas con síndrome nefrótico o diabetes mellitus en presencia de un nivel plasmático de lípidos mayor de 4,6 g/dL. Este estado puede detectarse comparando la osmolalidad informada por el laboratorio con el valor calculado a partir de la concentración plasmática de Na^+, el nivel de nitrógeno ureico en sangre y la glucemia (Rose, 1989; Bichet y col., 1992; véase antes).

Hiponatremia con aumento de la osmolalidad plasmática

En condiciones en las que la osmolalidad del LEC es incrementada por el agregado de un soluto impermeable se establece un gradiente osmótico que determina la extracción de agua desde el compartimiento intracelular, lo que reduce la concentración sérica de Na^+. Esta situación se asocia con mayor frecuencia con la diabetes mellitus no controlada, en la que la concentración plasmática de sodio disminuye 1,6 mEq/L por cada 100 mg/dL de aumento de la glucemia por arriba del límite superior normal (Bichet y col., 1992). Otros solutos, entre ellas el manitol, el glicerol y el diatrizoato sódico, inducen una reducción similar de la concentración plasmática de sodio (Kirschenbaum, 1979; Iseri y col., 1965).

Hiponatremia con reducción de la osmolalidad plasmática

Como se comentó antes, la hipoosmolalidad puede ser consecuencia de un exceso o una deficiencia del contenido corporal total de sodio. Dado que el contenido corporal total de sodio es el principal factor determinante del volumen LEC el examen físico y la determinación del nivel urinario de sodio son importantes para el diagnóstico y el tratamiento de la hiponatremia (Bichet y col., 1992; Berl y Robertson, 2000). La liberación de vasopresina es afectada por la acción de osmorreceptores y barorreceptores, los que pueden enviar señales opuestas para la secreción de vasopresina. En el contexto de la estimulación de la liberación de vasopresina a menudo predominan los estímulos no osmóticos (p. ej., la estimulación de los barorreceptores en la insuficiencia cardíaca congestiva).

Cuadro 6-10. *Valores de sodio urinario en la hiponatremia hipovolémica*

Na^+ urinario >20 mEq/L: pérdidas renales	*Na^+ urinario <20 mEq/L: pérdidas extrarrenales*
Exceso de diuréticos	Gastrointestinales (vómitos, diarrea)
Deficiencia de mineralocorticoides	"Secuestro en el tercer espacio" (quemaduras, pancreatitis, traumatismo muscular, peritonitis)
Nefritis perdedora de Na^+	
Diuréticos osmóticos (glucosa, urea, manitol, cetonas)	
Bicarbonaturia (acidosis renotubular, alcalosis metabólica severa)	

Adaptado de Robertson GL, Berl T: Pathophysiology of water metabolism. En Brenner BM, Rector FC [eds.]:The Kidney, 4ª ed., Philadelphia, WB Saunders, 1991, pp 677-736; y de Berl T, Schrier RW: Water mechanisms and the hypo-osmolar syndrome. En Brenner BM, Stein JH [ed.]: Sodium and Water Homeostasis. New York, Churchill Livingstone, 1978.

Hiponatremia con depleción del volumen: la depleción del volumen se produce en presencia de un balance negativo de Na^+ y agua, por lo general como consecuencia de pérdidas excesivas renales y extrarrenales (p. ej., tracto gastrointestinal, piel). En este contexto normalmente se estimula la sed, se libera vasopresina y la reabsorción continúa a pesar de la reducción de la osmolalidad corporal. Las evidencias físicas de depleción del volumen incluyen alteraciones posturales de la presión arterial y la frecuencia del pulso, la disminución de la presión venosa yugular y la sequedad de las mucosas. Estos hallazgos, junto con una historia clínica compatible, sustentan el diagnóstico de hiponatremia.

La determinación de la concentración urinaria de sodio puede aportar información diagnóstica importante acerca del carácter renal o extrarrenal de las pérdidas de líquido (cuadro 6-10). Una concentración urinaria de sodio menor de 20 mEq/L refleja una respuesta renal normal a la depleción del volumen e indica la presencia de una pérdida líquida extrarrenal. Por el contrario, la presencia de una concentración urinaria de Na^+ mayor de 20 mEq/L en un paciente con hiponatremia hipovolémica refleja una pérdida renal de líquido.

El uso de diuréticos es una de las causas más frecuentes de hiponatremia. Los mecanismos que contribuyen al desarrollo y el mantenimiento de hiponatremia en este contexto incluyen la pérdida de solutos (Na^+ y K^+) en presencia de un exceso de agua, la depleción del volumen, la disminución de la oferta de filtrado al segmento diluyente de la nefrona y la disfunción de este segmento y la depleción de K^+ (Bichet y col., 1992). **La hiponatremia se asocia sobre todo con los diuréticos tiazídicos, los que inhiben la reabsorción de NaCl por los túbulos distales pero no interfieren con la acumulación de solutos en el intersticio medular ni en la reabsorción de agua por la vasopresina** (Rose, 1989). En consecuencia, los diuréticos tiazídicos interfieren con la excreción de una orina con máxima dilución sin reducir la capacidad de concentración urinaria, lo que perpetúa la hiponatremia al permitir la reabsorción de agua libre de solutos. La hiponatremia asociada con diuréticos tiazídicos por lo general se observa en el curso de las primeras 2 a 3 semanas de tratamiento y con mayor frecuencia es relativamente leve. No obstante, en presencia de una enfermedad intercurrente puede instalarse una hiponatremia severa (Ashraf y col., 1981). Los diuréticos del asa, que inhiben la reabsorción de NaCl por la rama gruesa ascendente medular, reducen la acumulación de solutos en el intersticio medular y de este modo alteran el gradiente para la reabsorción de agua desde los tubos colectores (Suki y col., 1967; Szatalowicz y col., 1982; Rose, 1989).

Hiponatremia con exceso de volumen (edema): en los trastornos hiponatrémicos asociados con edema la secreción de vasopresina es estimulada por la reducción del volumen circulante efectivo percibida por barorreceptores en vasos sanguíneos arteriales y de capacitancia (véase antes) a pesar del exceso corporal total de Na^+ y agua. Estos trastornos se asocian con una ávida reabsorción de sodio por los riñones, como lo indica la presencia de una concentración urinaria de Na^+ inferior a 20 mEq/L (cuadro 6-11). Sin embargo, la concentración urinaria de sodio generalmente es mayor de 20 mEq/L cuando una hiponatremia y edema se asocian con una insuficiencia renal crónica.

Insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis y síndrome nefrótico representan ejemplos frecuentes de hiponatremia hipovolémica (Schrier, 1988). La vasopresina desempeña un papel importante en la fisiopatología de la hiponatremia en estos trastornos. En la insuficiencia cardíaca congestiva el nivel excesivo de vasopresina se observa sin la administración concurrente de diuréticos (Szatalowicz y col., 1981). **En esta situación la secreción de vasopresina está promovida por estímulos no osmóticos, incluido un aumento de la actividad del sistema ner-**

Cuadro 6-11. *Valores de sodio urinario en la hiponatremia euvolémica o hipervolémica*

VLEC normal - Na^+ urinario >20 mEq/L Pérdidas renales	*Aumento del VLEC*	
	Na^+ urinario < 20 mEq/L	*Na^+ urinario >20 mEq/L*
SIADH	Síndrome nefrótico	Insuficiencia renal aguda
Polidipsia primaria	Cirrosis	Insuficiencia renal crónica
Insuficiencia renal	Insuficiencia cardíaca congestiva	
Recalibración del osmostat		

VLEC, volumen líquido extracelular; SIADH, secreción inapropiada de hormona antidiurética.
Adaptado de Robertson GL, Berl T: Pathophysiology of water metabolism. En Brenner BM, Rector FC [eds.]:The Kidney, 4ª ed., Philadelphia, WB Saunders, 1991, págs. 677-736; y de Berl T, Schrier RW: Water mechanisms and the hypo-osmolar syndrome. En Brenner BM, Stein JH [ed.]: Sodium and Water Homeostasis. New York, Churchill Livingstone, 1978.

vioso adrenérgico y del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La tasa de mortalidad por insuficiencia cardíaca congestiva se correlaciona directamente con la severidad de la hiponatremia, la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema adrenérgico y con la vasopresina (Swedberg y col., 1990; Bichet y col., 1992; Blumenfeld y Laragh, 1994). La reducción de los niveles de estas hormonas durante el tratamiento con inhibidores de la ECA se asocia con un aumento de la supervivencia de los pacientes (Garg y Yusuf, 1995).

La excreción de agua libre de solutos en pacientes con insuficiencia renal permanece normal hasta que el IFG cae a niveles muy bajos (Bichet y col., 1992). En este punto la excreción relativa de agua (es decir, C_{H2O}/IFG) disminuye debido a la presencia de una cantidad insuficiente de nefronas funcionantes para excretar la carga diaria normal de agua (Rose, 1989).

Hiponatremia con volumen corporal normal: la hiponatremia en el hipotiroidismo se ha relacionado con las reducciones asociadas del IFG y el flujo sanguíneo renal (Berl y Robertson, 2000). En la deficiencia selectiva de glucocorticoides, en la que los niveles de mineralocorticoides son normales, la excreción de agua también se encuentra deteriorada (Boykin y col., 1978). Este efecto aparentemente es consecuencia de alteraciones hemodinámicas sistémicas y renales más que de un efecto directo de los glucocorticoides sobre la liberación de vasopresina o la reabsorción de agua en los tubos colectores mediada por la vasopresina. El tratamiento de reposición con una cantidad fisiológica de glucocorticoides exógenos restaura la capacidad de excretar agua normalmente (Rayson y col., 1978).

La hiponatremia posoperatoria es relativamente frecuente y se observa en alrededor del 4% de los pacientes (Anderson, 1986). En general, estos pacientes son normovolémicos y presentan niveles mensurables de vasopresina (Chung y col., 1986). Se han comunicado complicaciones neurológicas posoperatorias asociadas con un cuadro de confusión, náuseas, vómitos y convulsiones en un subgrupo de mujeres (Arieff y col., 1986).

Se han comunicado casos de hiponatremia hipervolémica sintomática algunas horas después de la resección transuretral de la próstata (Norris y col., 1973). Este síndrome se caracteriza por una pronunciada expansión del volumen secundaria a la absorción, por parte de la próstata de una cantidad importante del agente de irrigación osmóticamente activo. En un estudio prospectivo el uso de un resectoscopio sin irrigación no se asoció con el desarrollo de hiponatremia significativa (Goel y col., 1992).

Existen varias medicaciones que se asocian con retención de agua y pueden inducir una hiponatremia significativa (véase cuadro 6-9).

Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética: los rasgos característicos de la SIADH incluyen **1) hiponatremia con excreción de orina sin una dilución máxima (>100 mOsm/kg), 2) mantenimiento del balance de sodio de manera que la concentración urinaria de sodio refleja la ingestión y por lo general es alta y 3) hipouricemia con una concentración plasmática de ácido úrico menor de 4 mg/dL, indicadora de un aumento de la depuración de urato** (Beck, 1979). La patogenia de la hiponatremia se relaciona con la disminución del contenido corporal de solutos secundario a la natriuresis y la caliuresis que tienen lugar durante la evolución del trastorno (Verbalis y Dutraroski, 1988). Sin embargo, el desarrollo de hiponatremia en este síndrome requiere la presencia de un exceso de agua. Por lo tanto, en pacientes con SIADH no se observa el desarrollo de hiponatremia a pesar del alto nivel de vasopresina si se restringe la ingestión de agua (véase más adelante).

Los trastornos asociados con SIADH incluyen neoplasias, enfermedades pulmonares y trastornos del SNC (cuadro 6-12). La SIADH se asocia más a menudo con tumores broncogénicos y se observa en un 8% de los pacientes con un carcinoma de células pequeñas del tipo células de avena (Azzopardi y col., 1970). Berl y Robertson (2000) caracterizaron cuatro defectos de la osmorregulación en pacientes con SIADH.

Cuadro 6-12. *Trastornos asociados con el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética*

Tumores	*Trastornos pulmonares*	*Trastornos del SNC*
Carcinoma broncogénico	Neumonía (viral, bacteriana)	Encefalitis (bacteriana, viral)
Carcinoma duodenal	Absceso pulmonar	Meningitis (viral, bacteriana, tuberculosa, micótica)
Carcinoma pancreático	Tuberculosis	Traumatismo craneano
Timoma	Aspergilosis	Síndrome de Guillain-Barré
Carcinoma ureteral	Respiración con presión positiva	Hemorragia subaracnoidea
Linfomas	Asma	Hematoma subdural
Sarcoma de Ewing	Neumotórax	Atrofia cerebelosa o cerebral
Mesotelioma	Fibrosis quística	Trombosis del seno cavernoso
Carcinoma vesical		Hidrocefalia
Carcinoma prostático		Síndrome de Shy-Drager
		Fiebre manchada de las Montañas Rocallosas
		Delirium tremens
		Neuroblastoma olfatorio
		Sarcoidosis hipotalámica
		Esclerosis múltiple

ADH, hormona antidiurética; SNC, sistema nervioso central.
Adaptado de Levi M, Berl T: Water metabolism. En Gonick HC (ed.): Current Nephrology (1983-1984), tomo 9, Chicago, Year Book Medical, 1986.

Diagnóstico de la hiponatremia: características clínicas

Los pacientes con hiponatremia generalmente no presentan síntomas hasta que la concentración sérica de Na^+ disminuye muy por debajo de 130 mEq/L. No obstante, la instalación de síntomas es más probable si el nivel sérico de sodio cae con rapidez, sobre todo en las personas de edad avanzada y los niños de corta edad (Arieff y col., 1976). Los signos y los síntomas de hiponatremia incluyen letargo, náuseas, vómitos, convulsiones, coma y muerte. Estas manifestaciones probablemente reflejan el edema cerebral que se produce ante un descenso agudo de la osmolalidad del LEC. Los síntomas son menos pronunciados si la concentración sérica de Na^+ disminuye en forma gradual; es posible que este fenómeno refleje el egreso de electrólitos y solutos orgánicos osmóticamente activos de las células cerebrales (Verbalis y Dutaroski, 1988; Heilig y col., 1989).

Tratamiento de la hiponatremia

La relación entre el desarrollo de complicaciones neurológicas y la velocidad de corrección de la hiponatremia es controversial. **Los pacientes que corren mayor riesgo son aquellos en que la hiponatremia se corrige rápidamente, la reposición de Na^+ conduce a una natremia superior a 140 mEq/L o existe una hipoxemia antes de la corrección de la hiponatremia.** En el caso de pacientes con hiponatremia sintomática se recomienda incrementar la concentración sérica de Na^+ a razón de 1 mEq/L/hora hasta alcanzar el objetivo de 125 mEq/L. La hiponatremia crónica debe ser corregida más gradualmente (0,6 mEq/L/hora) (Sterns y col., 1986; Ayus y col., 1987; Berl y Robertson, 2000).

El método de tratamiento también depende del estado del volumen. La hiponatremia hipovolémica resultante de las pérdidas renales o extrarrenales puede corregirse con NaCl isotónico. En este contexto la concentración sérica de Na^+ disminuye lentamente al principio debido a que la secreción de vasopresina persiste hasta que se restaura el volumen LEC. La eliminación de este estímulo hipovolémico no osmótico que libera vasopresina permite que se excrete agua libre de solutos y un incremento más rápido de la natremia. En los pacientes con síntomas agudos puede administrarse solución salina hipertónica en una fase inicial con la finalidad de incrementar con mayor rapidez la concentración sérica de Na^+. Sin embargo, en esta situación no deben administrarse líquidos hipotónicos ya que reducirán aun más la natremia (Rose, 1989).

La cantidad de sodio requerida para que la concentración sérica de Na^+ llegue al nivel deseado (es decir, 125 mEq/L) se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Déficit de } Na^+ = 0{,}5\ (\text{peso corporal en kg})\ (125 - [Na^+]\ \text{plasmática real})$$

donde 0,5 es el volumen de distribución del sodio plasmático en los hombres (en las mujeres este valor es 0,6).

La figura 6-33 ilustra un algoritmo para el tratamiento de la hiponatremia normovolémica.

En los pacientes edematosos el tratamiento con NaCl se asocia con el riesgo de agravar la sobrecarga líquida. En consecuencia, en estos casos la estrategia terapéutica consiste en limitar la ingesta de agua en lugar de agregar sodio. La hiponatremia asintomática puede corregirse mediante la restricción de la ingestión de agua a una cantidad inferior a la suma de la cantidad excretada en la orina (C_{H2O}) y las pérdidas insensibles. El tratamiento del trastorno subyacente (p. ej., la administración de inhibidores de la ECA en la insuficiencia cardíaca) puede contribuir a mejorar la hiponatremia. Los diuréticos del asa reducen la capacidad de concentración urinaria mediante la inhibición de la reabsorción de NaCl en el asa de Henle y el volumen LEC debido a la estimulación de la natriuresis. En consecuencia, en pacientes sintomáticos con hiponatremia hipervolémica, el tratamiento con diuréticos del asa y solución salina hipertónica induce un aumento rápido de la concentración sérica de Na^+. Si el paciente no responde a los diuréticos del asa no debe administrarse solución salina hipertónica debido al riesgo de agravar la sobrecarga de volumen; en estos casos a veces se requiere la diálisis. Los diuréticos tiazídicos están contraindicados en la medida en que pueden agravar la hiponatremia mediante un aumento de la excreción de Na^+ y K^+ en presencia de un exceso de agua (Rosen, 1989; véase más adelante).

El exceso de agua que debe ser excretado para alcanzar un nivel de natremia sin riesgos (125 mEq/L) durante la corrección de la hiponatremia se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Exceso de agua} = \text{ACT} \times \left(1 - \frac{Na^+\ \text{plasmático real}}{125}\right)$$

donde PCT equivale al peso corporal (en kg) × 0,6 (o 0,5 en las mujeres).

Los antagonistas farmacológicos que pueden utilizarse para el tratamiento de pacientes con SIADH incluyen el litio y la demeclociclina. El litio inhibe la acción de la vasopresina en los segmentos proximales y distales a la formación de cAMP en los tubos colectores (Forrest y col., 1974, 1978). El tratamiento con litio puede inducir una nefropatía intersticial. Este efecto nefrotóxico sería secundario a la captación de litio por el canal de Na^+ sensible a la amilorida, como lo indica el efecto beneficioso de la amilorida para reducir la poliuria inducida por el litio. La demeclociclina en dosis de 600 a 1.200 mg/día induce una diabetes insípida resistente a la vasopresina que corrige el nivel sérico de sodio en el curso de 1 a 2 semanas (Berl y Robertson, 2000).

El flujo urinario está directamente relacionado con la carga diaria de solutos (véase antes). La administración de suplementos de urea en la dieta (30 a 60 g disueltos en 100 mL de agua) induce un aumento de la excreción de agua y puede aumentar la natremia en pacientes con SIADH (Decaux y col., 1980; Berl y Robertson, 2000).

Hipernatremia (fig. 6-34; cuadro 6-13)

La hipernatremia es un indicador de hiperosmolalidad y se produce como consecuencia de una pérdida de agua

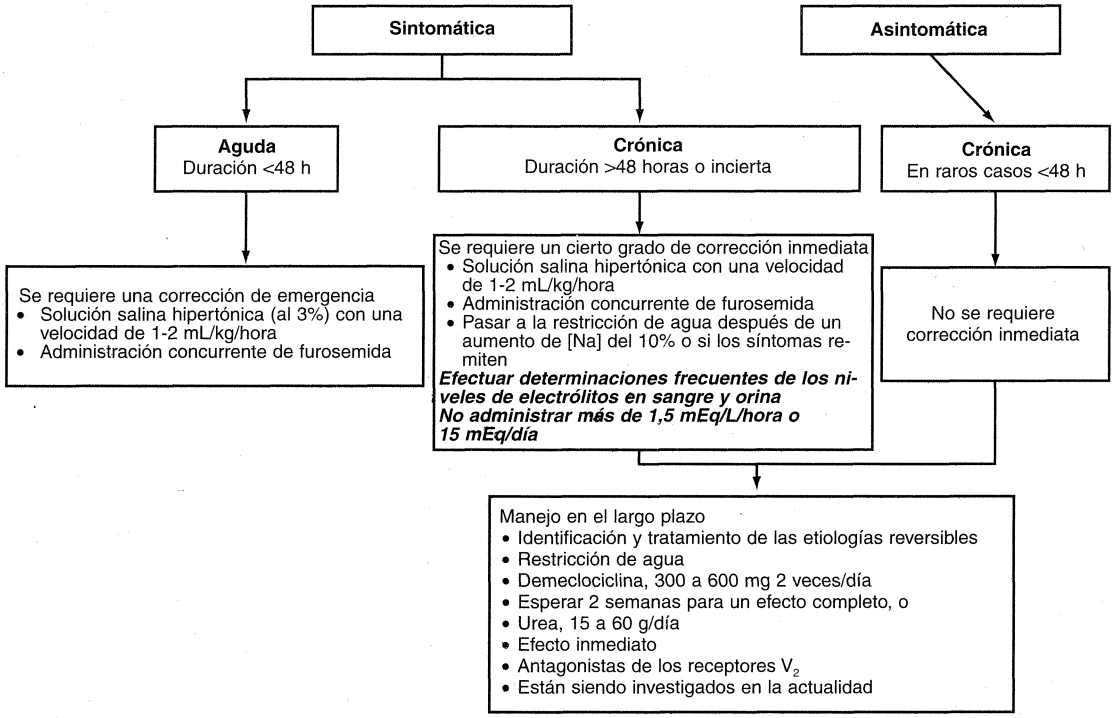


Fig. 6-33. Tratamiento de la hiponatremia normovolémica severa. (De Halterman R, Berl T: Therapy of dysnatremic disorders. En Brady H, Wilcox C [eds.]: Therapy in Nephrology and Hypertension. Philadelphia, WB Saunders, 1999, pág. 256.)

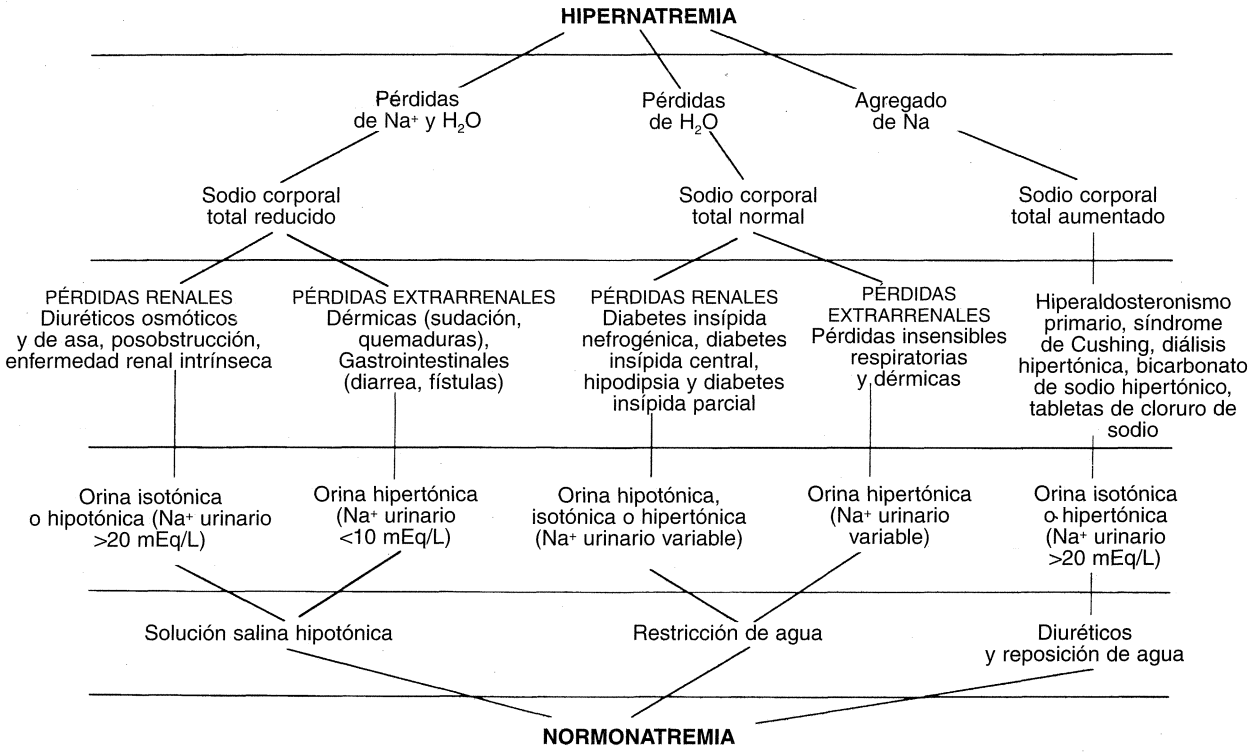


Fig. 6-34. Abordaje del paciente hipernatrémico. (De Berl T, Anderson RJ, McDonald KM, Schrier RW: Clinical disorders of water metabolism. Kidnet Int, 1976;10:117-132.)

Cuadro 6-13. *Etiologías de la diabetes insípida*

Genética
Recesiva ligada a X (gen del receptor para a vasopresina-2)
Autosómica recesiva (gen de la acuaporina-2)
Autosómica dominante (gen de la acuaporina)

Insuficiencia renal avanzada

Trastornos electrolíticos
Hipopotasemia
Hipercalcemia

Trastornos sistémicos
Anemia falciforme
Síndrome de Sjögren
Amiloidosis
Síndrome de Fanconi
Sarcoidosis
Acidosis tubular renal
Nefropatía de cadenas livianas

Alteraciones de la dieta
Ingestión excesiva de agua
Disminución de la ingestión de solutos: NaCl, proteínas

Fármacos
Anfotericina B
Colchicina
Demeclociclina
Gliburida, acetohexamida, tolazamida
Litio
Meticilina
Metoxiflurano
Diuréticos osmóticos
Propoxifeno
Vinblastina

Diversas
Diuresis posobstructiva
Fase diurética de la necrosis tubular aguda

Adaptado de Robertson GL, Berl T: Pathophysiology of water metabolism. En Brenner BM [ed.]: Brenners and Rector's The Kidney, 6ª ed., Philadelphia, WB Saunders, 2000, págs. 866-924 y de Levi M, Berl T: Water metabolism. En Gonick HC (ed.): Current Nephrology (1983-1984), tomo 9, Chicago, Year Book Medical, 1986.

mayor que la de sodio o un aumento de la cantidad del sodio en relación con el contenido de agua. Como se mencionó antes, la osmolalidad plasmática se mantiene dentro de un espectro de aproximadamente 280-290 mOsm mediante variaciones de la secreción de vasopresina, mientras que el umbral para la sed se sitúa en un valor de alrededor del 5% por debajo de estos valores (Berl y Robertson, 2000). Sin embargo, la sed protege contra el desarrollo de hipernatremia. Este fenómeno se comprueba en pacientes con deficiencias del mecanismo de la sed o dificultades para acceder al agua (p. ej., debido a un trastorno mental), en quienes se observa la instalación de una hipernatremia severa a pesar de un máximo grado de secreción de vasopresina, mientras que la hipernatremia rara vez se observa en un paciente alerta con acceso al agua (Rose, 1989). La hipernatremia también puede ser consecuencia de la administración de soluciones hipertónicas, como una solución de $NaHCO_3^-$, o la alimentación de neonatos con fórmulas hipertónicas (Davies y col., 1979).

Diabetes insípida neurogénica (diabetes insípida central): La deficiencia de vasopresina se debe con mayor frecuencia a una destrucción de la neurohipófisis. Para que se instale una poliuria sintomática es necesaria la destrucción de un 80 a 90% de las neuronas neurosecretoras en el nivel del infundíbulo o por encima de él, de manera que las lesiones de menor magnitud limitadas a la silla turca generalmente no provocan una diabetes insípida sintomática (Randall y col., 1966; Berl y Robertson, 2000).

Como consecuencia de la reducción del nivel de vasopresina el riñón excreta un volumen importante de orina diluida. Este mecanismo conduce a una disminución del agua corporal total con un aumento de la osmolalidad corporal total y una hipernatremia resultante. La deshidratación celular asociada estimula la sed. La ingestión compensatoria de agua reduce la osmolalidad plasmática y la concentración plasmática de Na^+ hacia los valores normales, pero se estabilizan al nivel umbral para la sed, el cual está ligeramente por encima del normal (Howard y col., 1992).

Al igual que en todas las otras formas de diabetes insípida, la neurogénica se asocia con una disminución de la capacidad renal de concentrar la orina en respuesta a la vasopresina. Esta anormalidad es consecuencia de la reducción del gradiente osmótico medular por el alto flujo de orina (Epstein y col., 1957; Harrington y Valtin, 1968).

Diabetes insípida nefrogénica: en este trastorno, que puede ser congénito o adquirido, la secreción neurohipofisaria de vasopresina es normal, pero la respuesta renal a esta hormona se encuentra atenuada o es inexistente y hay una alteración de la capacidad renal de concentración urinaria (Berl y Robertson, 2000; Brown y Nielsen, 2000). Estudios de ligamiento mostraron que el gen responsable de la forma congénita de diabetes insípida nefrogénica se localiza en el brazo largo del cromosoma X (Holzman y col., 1993; Brown y Nielsen, 2000). Se han identificado diversas mutaciones del gen de la acuaporina que contribuyen a la patogenia de este trastorno (Deen y col., 1994; Knoers y Os, 1995; Brown y col., 2000; véase antes).

Diuresis osmótica, trastornos electrolíticos: la presencia de solutos no absorbibles (p. ej., glucosa, manitol) en la luz tubular determina un aumento del flujo de orina secundario a una disminución de la reabsorción de agua. La poliuria es causada por una osmolalidad urinaria alta, el alto flujo de orina y la reducción de la reabsorción de agua a lo largo de la nefrona. Además, también puede tener lugar una disminución del gradiente medular, lo que interfiere en forma adicional con la concentración urinaria (Hebert, 1999; Berl y Robertson, 2000).

La hipercalcemia también reduce la concentración urinaria. Los mecanismos que contribuyen a este efecto incluyen la disminución del IFG con un aumento de la carga de soluto por nefrona, la reducción de los solutos medulares como consecuencia de una disminución de la reabsorción de NaCl, una disminución de la sensibilidad a la vasopresina en los tubos colectores secundaria al aumento de la producción de PGE_2 y la disminución de la actividad de la adenilato ciclasa sensible a la vasopresina (Howard y col., 1992). La hipopotasemia también conduce a un defecto de concentración urinaria resistente a la vasopresina, por lo general en presencia de una concen-

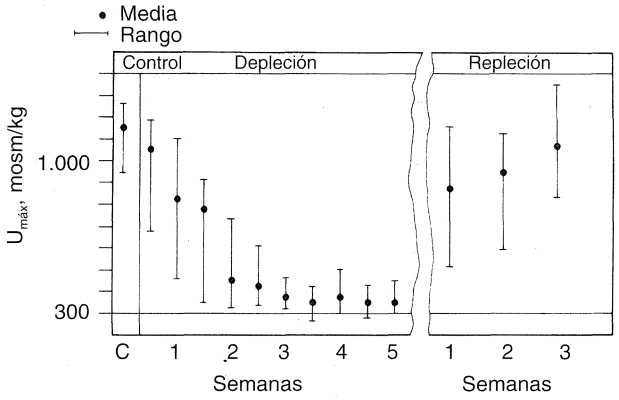


Fig. 6-35. En pacientes con una depleción progresiva de potasio existe una disminución de la capacidad de concentración urinaria. En este caso el déficit promedio de potasio fue de 350 mEq. (De Rubini J: J Clin Invest, 1961; 20:2215.)

tración sérica de K^+ menor de 3 mEq/L y un déficit corporal total de K^+ de 300 mEq (fig. 6-35) (Berl y col., 1977).

Diagnóstico y evaluación de la hipernatremia

Al igual que en el caso de la hiponatremia, los síntomas de la hipernatremia son predominantemente neurológicos e incluyen letargo, convulsiones y coma. El aumento de la concentración sérica de Na^+ induce en principio una deshidratación celular. Sin embargo, en el curso de 24 a 48 horas tiene lugar al acumulación cerebral de solutos orgánicos osmóticamente activos conocidos con el nombre de *osmolitos* que normalizan el contenido acuoso del cerebro (Heilig y col., 1989). Este aumento de solutos intracerebral se asocia con consecuencias importantes relacionadas con el tratamiento de la hipernatremia crónica dado que la corrección rápida puede provocar un edema cerebral con complicaciones neurológicas resultantes (Trachtman y col., 1988).

La medición de la osmolalidad urinaria aporta información útil para el diagnóstico diferencial de la hipernatremia (fig. 6-36). En el momento en que la concentración sérica de sodio supera los 295 mOsm/kg los efectos renales de la vasopresina alcanzan una máxima intensidad (véase antes). Por lo tanto, la presencia de una U_{osm} menor de 800 mOsm/kg refleja una liberación renal deficiente de vasopresina o una atenuación de la respuesta renal a la hormona. Además, la administración de vasopresina exógena solo aumentará la U_{osm} si existe una reducción de la secreción de vasopresina. **En el paciente con poliuria una U_{osm} por debajo de 250 mOsm/kg generalmente refleja una diuresis hídrica, y necesita una evaluación por una posible diabetes insípida. Inversamente una U_{osm} mayor de 300 mOsm/kg indica más a menudo una diuresis de solutos (p. ej., alto contenido de proteínas en la dieta, glucosa).**

La prueba de restricción de agua es un método convencional para la evaluación del mecanismo subyacente a la hipernatremia. Esta prueba consiste en suprimir el agua con un monitoreo vigilante del paciente; deben medirse el volumen de orina, la U_{osm} y el peso corporal una vez por hora y la P_{osm} y la concentración sérica de Na^+ cada 4 horas hasta que P_{osm} alcance una meseta (Rose, 1989). En ese momento se administra vasopresina y siguen realizándose las mediciones. Es posible que en pacientes con una diabetes insípida central parcial y en aquellos con polidipsia primaria los resultados se confundan. Esta observación reviste importancia dado que la interpretación incorrecta de los resultados podría conducir al tratamiento de la polidipsia primaria con vasopresina exógena y provocar una hiponatremia severa (Rose, 1989).

Tratamiento de la hipernatremia

En pacientes en quienes la hipernatremia es causada por un déficit de agua el volumen líquido requerido para corregirla puede estimarse mediante la siguiente ecuación:

Déficit de agua =
0,4(peso corporal magro)([Na^+] plasmática/140 – 1)

Este cálculo permite determinar la cantidad de agua necesaria para restablecer la osmolalidad corporal normal, pero no la cantidad de líquido isososmótico requerida para corregir las pérdidas de líquido isoosmótico posiblemente asociadas. El tipo de reposición requerido depende del estado hemodinámico, la causa del déficit de agua y la presencia o ausencia de pérdidas en el momento en que se instaure el tratamiento. **Por ejemplo, en un paciente hipotenso debe utilizarse solución salina isotónica dado que en este caso la corrección de la inestabilidad hemodinámica es más importante que la corrección de las alteraciones de la osmolalidad. Una vez estabilizada la presión arterial puede estar indicada la infusión de una solución salina hipotónica para corregir el déficit de agua y reponer las pérdidas concurrentes.**

La reposición rápida del déficit de agua solo está indicada en presencia de síntomas severos (Howard y col., 1992). En general es posible reponer la mitad del déficit líquido calculado en el curso de 24 horas. El déficit restante puede reponerse en el curso de 48 horas con el objetivo de reducir la osmolalidad en no más de 2 mOsm/hora.

EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

El pH sanguíneo es uno de los parámetros fisiológicos más estrechamente controlados, a pesar de que el LEC recibe continuamente ácidos y bases provenientes del metabolismo celular y fuentes exógenas. Este fenómeno se evidencia por el hecho de que el pH sanguíneo normal (7,35 a 7,46) refleja una concentración extracelular de hidrogeniones (H^+) de 40 nmol/L, la cual equivale aproximadamente a una millonésima parte de la concentración milimolar extracelular de iones sodio, potasio, cloro y bicarbonato. El equilibrio ácido-base es mantenido por buffers químicos extracelulares e intracelulares, respuestas respiratorias y mecanismos renales.

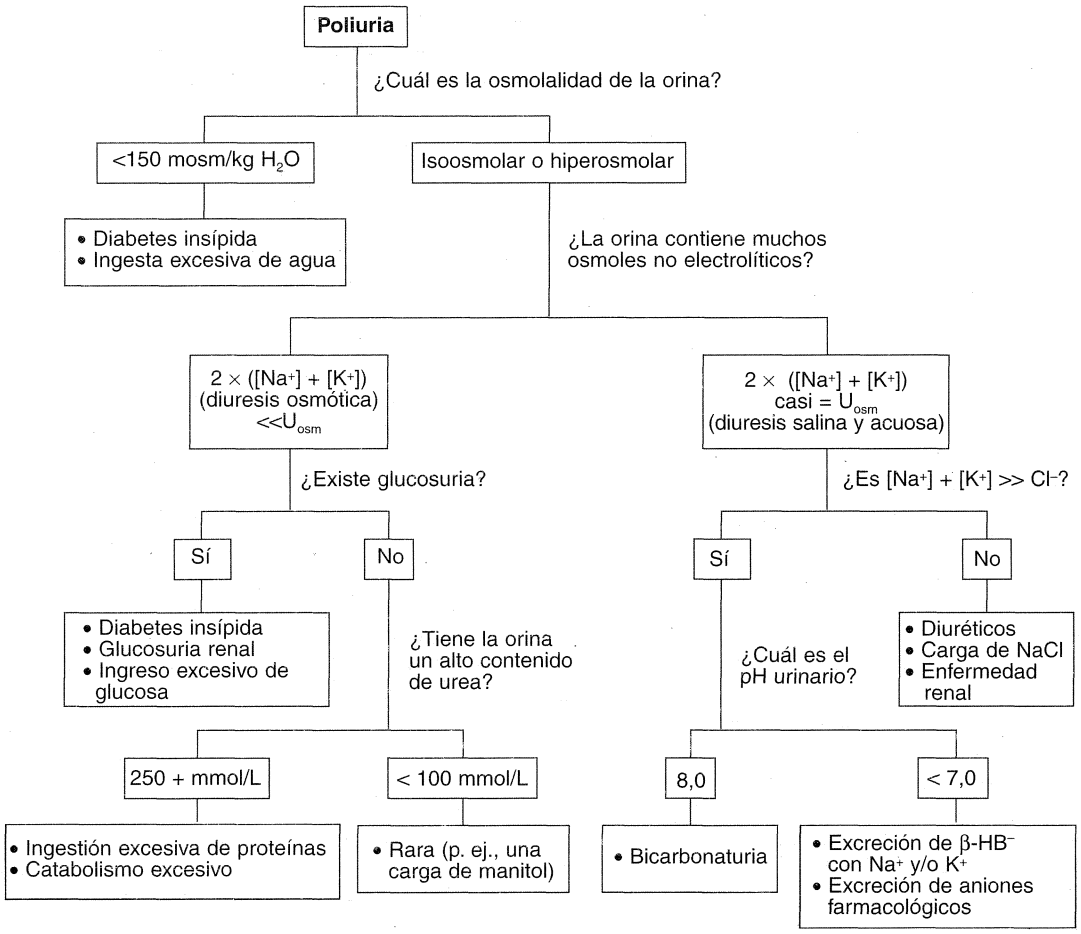


Fig. 6-36. Abordaje del paciente con poliuria. (De Halperin ML, Goldstein MB: Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology: A Problem-Based Approach, 2ª ed., Philadelphia, WB Saunders, 1994.)

Sistema buffer bicarbonato

El bicarbonato es el sistema buffer predominante en el ser humano y se define por las siguientes reacciones (ecuación de Henderson-Hasselbalch) en las que el bicarbonato (HCO_3) es el aceptor protón (base) y el ácido carbónico (H_2CO_3) es el dador protón (ácido):

$$H^+ + HCO_3^- \longleftrightarrow H_2CO_3 \xleftrightarrow{\text{Anhidrasa carbónica}} CO_2 + H_2O$$

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0{,}03P_{CO_2}}$$

donde 0,03 es la solubilidad del CO_2 en el plasma.

En general la neutralización óptima tiene lugar dentro de 1 unidad de pH en relación con el pK_a. Por lo tanto, el pK_a de 6,1 del buffer bicarbonato no sería más eficiente para mantener el pH 7,4 requerido para una homeostasis normal. No obstante, una característica importante del sistema buffer bicarbonato que lo convierte en ideal como buffer corporal, es la regulación independiente de los componentes de este sistema: la concentración de HCO_3^- es mantenida en 24 nmol/dL por los riñones y la P_{CO_2} es preservada en un valor fijo de 40 mm Hg por los pulmones. La habilidad de regular la ventilación alveolar dentro de un amplio margen incrementa la capacidad buffer del sistema bicarbonato. La importancia de este sistema buffer también se refleja en la producción diaria de cerca de 12.000 mmol de CO_2 por el metabolismo de los carbohidratos y las grasas de la dieta. Esta carga de CO_2 es transportada en forma de bicarbonato generado por la hemoglobina y grupos carmabinos unidos a la hemoglobina hasta los pulmones, en donde es excretada por la ventilación alveolar (Rose, 1989; DuBose, 2000).

Respuesta homeostática a los ácidos volátiles

Distribución y neutralización celular

La dieta ingerida habitualmente en los Estados Unidos lleva a la producción de alrededor de 1 mEq/kg de ácido por día (Harrington y Lemann, 1970). Los componentes de esta carga ácida no se ingieren directamente sino que son generados por el metabolismo de los componentes alimentarios neutros como las proteínas y las grasas. Algunos ejemplos de estos ácidos son los ácidos sulfúrico, fosfórico, clorhídrico y orgánicos. El ácido carbónico ($H_2CO_3^-$), el producto principal de la oxidación celular,

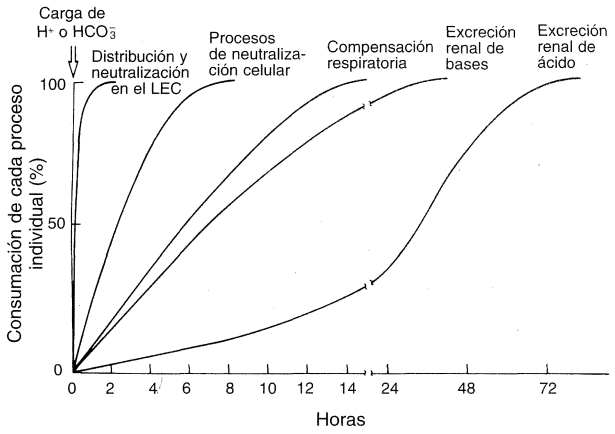


Fig. 6-37. Evolución cronológica de los mecanismos compensadores ácido-base. (De Cogan MG, Rector FC hijo: Acid-base disorders. En Brenner BM, Rector FC [eds.]:The Kidney, 4ª ed., Philadelphia, WB Saunders, 1991, págs. 737-804.)

normalmente contribuye en forma significativa al contenido ácido corporal debido a que se metaboliza para formar CO_2 y H_2O. El protón del ácido carbónico es excretado con ulterioridad por los pulmones como CO_2.

El curso cronológico de la respuesta compensadora a una carga ácida se ilustra en la figura 6-37. La respuesta inicial a una carga ácida consiste en la distribución de los hidrogeniones en el LEC. Los protones son neutralizados sobre todo por el HCO_3^- este proceso permite neutralizar un 45% de la carga ácida total y se completa en el curso de 30 minutos (DuBose, 2000).

Sin embargo, la neutralización extracelular es insuficiente y en el transcurso de algunas horas se neutraliza aproximadamente otro 50% de la carga ácida mediante procesos intracelulares. A medida que aumenta la duración de la carga ácida el grado de neutralización intracelular también puede aumentar en relación con el proceso de neutralización extracelular, de manera que la cantidad de ácido neutralizada en el interior de las células equivale a más del doble de la neutralizada en el LEC (Schwartz y col., 1957). El esqueleto es un sitio principal de neutralización intracelular y la acidosis se asocia con un aumento de la resorción ósea y la pérdida de calcio y potasio (Bushinsky y Lechleider, 1987).

La neutralización intracelular requiere el transporte iónico transcelular, incluidos los intercambios de sodio/protones, potasio/protones y cloro/bicarbonato (Hamm y Alpern, 1992). Esta respuesta tiene especial importancia dado que el intercambio transcelular de potasio por protones puede conducir a una hiperpotasemia significativa. Durante una carga aguda con un ácido inorgánico la concentración plasmática de potasio aumenta alrededor de 0,6 mEq/L por cada 0,1 unidad de descenso del pH (Sterns y col., 1981: Adrogué y Madias, 1981). Por el contrario, en condiciones de acidosis orgánica (p. ej., cetoacidosis) los desplazamientos transcelulares de potasio son de escasa magnitud debido a que los protones ingresan a las células acompañados del anión orgánico en lugar de ser intercambiados por potasio. **En consecuencia, durante una acidosis orgánica generalmente no se observa una hiperpotasemia a pesar de una reducción del pH comparable a la asociada con una acidosis mineral** (Fulop, 1979; Rose, 1989).

Compensación respiratoria

La disminución del pH sanguíneo (p. ej., en la acidemia) durante una carga ácida estimula quimiorreceptores que controlan la respiración (Kazemi y Hitzig, 1992). Durante este proceso compensador, que funciona plenamente en el transcurso de alrededor de 14 horas (véase fig. 6-37), aumenta la ventilación alveolar y disminuye la P_{CO_2}. La P_{CO_2} declina en cerca de 1,25 mm Hg por cada miliequivalente/litro de disminución del nivel de bicarbonato, lo que determina un incremento de la relación $[HCO_3^-]:[CO_2]$ hacia los valores normales (Bushinsky y col., 1982). El mecanismo de compensación respiratoria en respuesta a una acidosis metabólica pura no puede reducir el PCO_2 por debajo de 10 mm Hg, lo que implica que es insuficiente para preservar el pH en presencia de una carga ácida importante. Por lo tanto, la desviación de los valores de CO_2 de los niveles previstos puede indicar la presencia de un trastorno ácido-base mixto (véase más adelante).

Excreción renal de ácido

La excreción ácida renal normal es de aproximadamente 50 a 100 mEq/día, lo que equivale a la producción ácida neta derivada del metabolismo de los sustratos dietarios. Para mantener el nivel plasmático de HCO_3^- durante la producción concurrente de ácido el riñón debe cumplir dos funciones: 1) la reabsorción del HCO_3^- filtrado diariamente por los glomérulos y 2) la regeneración del bicarbonato descompuesto por la reacción con ácidos metabólicos (Cogan y Rector, 1991; DuBose, 2000).

Reabsorción de HCO_3^-

Un sujeto normal con un IFG de 180 L/día y una concentración plasmática de HCO_3^- de 24 mEq/L filtra 4.300 mEq de HCO_3^- por día desde los glomérulos hacia los túbulos proximales. De esta carga filtrada, la orina normalmente elimina menos del 0,1%. **El grueso del bicarbonato filtrado es recuperado en la nefrona proximal y aproximadamente un 80% del HCO_3^- filtrado se reabsorbe en los túbulos contorneados proximales** (Cogan y Rector, 1991; DuBose, 2000). La secreción de hidrogeniones en la luz tubular por el sistema de intercambio Na^+-H^+ es impulsada por el gradiente de sodio existente entre la luz tubular y las células epiteliales de los túbulos proximales. Este proceso requiere energía que es provista por la Na^+-K^+-ATPasa de la membrana basolateral. La combinación de los iones H^+ secretados y el HCO_3^- filtrado da lugar a la formación de ácido carbónico, el que ulteriormente es deshidratado para formar CO_2 por la anhidrasa carbónica IV unida a la membrana celular. El CO_2 se difunde hacia el interior de la célula y se combina con un ion hidroxilo para formar un ion bicarbonato. Este proceso es catalizado por la anhidrasa carbónica II. Con ulterioridad el bicarbonato egresa de

las células mediante un mecanismo de transporte Na^+-$3HCO_3^-$ de la membrana basolateral e ingresa a la circulación. La anhidrasa carbónica minimiza la concentración de hidrogeniones en la luz tubular, lo que genera un gradiente favorable para la secreción de H^+ por las células tubulares proximales. La inhibición de la anhidrasa carbónica (p. ej., mediante la acetazolamida) reduce la secreción de hidrogeniones en aproximadamente un 80% (Cogan y col., 1979). Un porcentaje relativamente menor de bicarbonato se reabsorbe en los túbulos proximales mediante un proceso dependiente de una H^+-ATPasa.

El resto del bicarbonato filtrado que escapa a la reabsorción tubular proximal se reabsorbe en la nefrona distal. Alrededor de un 10 a 20% del bicarbonato filtrado se reabsorbe en el asa de Henle. Al igual que en los túbulos proximales este proceso requiere un sistema de intercambio Na^+-H^+ apical y, posiblemente, una H^+-ATPasa. En los túbulos contorneados distales se reabsorbe cerca de un 3 a 5% del bicarbonato filtrado mediante un proceso dependiente de la H-ATPasa que no requiere anhidrasa carbónica (Capasso y col., 1987; Gennari y Maddox, 1992).

Los TCC reabsorben el resto del bicarbonato filtrado y también generan ácidos titulables (véase más adelante). Esta porción de la nefrona está compuesta por varios segmentos: los túbulos colectores corticales, medulares externos y medulares internos. Cada uno de estos segmentos contiene células intercaladas, un tipo de célula responsable de la secreción ácida. Existen dos subtipos de células intercaladas en las que la secreción de H^+ se orienta en direcciones opuestas (Hamm y Alpern, 1992; Wingo y Armitage, 1993). En las células de tipo A la H^+-ATPasa se ubica en la membrana luminal y el intercambiador cloro/bicarbonato en la membrana basolateral; estos mecanismos segregan hidrogeniones en la luz tubular y bicarbonato en la sangre. Inversamente, en las células de tipo B estos sistemas transportadores se orientan de modo que los protones son segregados en la circulación y el HCO_3^- en la orina. Los porcentajes relativos de estos dos tipos de células varían en las distintas especies; en el riñón humano aparentemente solo existen células secretoras de ácido.

Excreción ácida neta

Además de reabsorber el CO_3- filtrado el riñón también es responsable de la excreción de los 50 a 100 mEq de ácido producidos diariamente por el cuerpo humano. Ambos procesos se llevan a cabo por la secreción de hidrogeniones desde las células hacia la luz tubular. Aunque en los túbulos colectores medulares es posible mantener gradientes muy pronunciados para los hidrogeniones, el pH urinario no puede descender por debajo de 4,5, lo que equivale a una concentración de hidrogeniones inferior a 0,1 mEq/L. En consecuencia, se requiere la neutralización de la orina mediante ácidos titulables y iones amonio (HH_4^+) (Gennari y Maddox, 1992).

La excreción ácida neta se define de la siguiente manera:

Excreción ácida neta =
acidez titulable + HH_4^+ – HCO_3^- urinario

Por cada ion H excretado con los buffers urinarios se genera y reabsorbe un nuevo ion HCO_3^-. Este proceso reemplaza el HCO_3^- perdido por la combinación con la carga ácida diaria y excretado como CO_2 por los pulmones.

Excreción ácida titulable: la capacidad de neutralización de un ácido débil es óptima cuando el pH de encuentra dentro de ± 1 unidad de pH en relación con el pKa. Los fosfatos filtrados son buffers urinarios ideales por dos motivos: 1) un 80% de los fosfatos se encuentran presentes en la forma dibásica (HPO_4^{2-}) con un pK_a de 6,8, y 2) el índice de excreción de fosfato es de aproximadamente 40 a 60 mmol/día, lo que conduce a la excreción de alrededor 30 a 40 mEq/L de ácido titulable/día. **La excreción de ácido titulable aumenta 2 a 3 veces en condiciones de acidosis metabólica** (véase más adelante).

El término *acidez titulable* se refiere a la cantidad de NaOH requerida para titular nuevamente la orina hasta un pH de 7,4, semejante al de la sangre. Otros buffers, como el ácido úrico (pK_a: 5,75) y la creatinina (pK_a: 4,97) contribuyen en escasa medida a la acidez titulable (Rose, 1989).

Excreción de amonio (NH_4^+): en los riñones se forman dos iones NH_4^+ por desaminación de la glutamina a α-cetoglutarato, sobre todo en las células epiteliales de los túbulos proximales (Segmento S_1). La formación de dos "nuevos" iones HCO_3^- deriva del metabolismo del α-cetoglutarato en CO_2 y H_2O más que por la secreción de NH_4^+ en la orina (Halperin y col., 1992). La producción renal de amonio es estimulada por las acidosis metabólica aguda y crónica, pero no por la acidosis respiratoria, lo que sugiere que este proceso no representa meramente una respuesta a la disminución del pH. La hipopotasemia también puede estimular de manera significativa la generación de amonio (Tannen y McGill, 1976).

La excreción urinaria de NH_4^+ es un proceso complejo. En los túbulos proximales el NH_4^+ es segregado en la luz tubular mediante el reemplazo de un H^+ en el intercambiador Na^+-H^+. Al ingresar a la rama gruesa ascendente medular del asa de Henle aproximadamente un 50 a un 80% del NH_4^+ presente en la luz tubular es reabsorbido mediante el reemplazo de iones K^+ en el cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ (Bueckert y col., 1982; Kikeri y col., 1989). Este proceso es responsable del "efecto solitario" del mecanismo de contracorriente, que determina la acumulación de una gran cantidad de NH_3 en la médula renal. Este NH_3 más tarde se difunde hacia los TCC. El bajo pH urinario en los TCC y el pK_a elevado (9,3) del amoníaco conducen a la formación de NH_4^- y la acumulación de este ion en la luz tubular.

Factores que afectan la excreción de ácido

Concentración luminal de HCO_3^-: existe una correlación lineal entre la concentración luminal de HCO_3^- y el índice de secreción de protones en la medida en que la concentración de bicarbonato se mantenga dentro del es-

pectro fisiológico. Esta relación alcanza una meseta en el momento en que la concentración luminal de HCO_3^- llega a 45 mmol (Alpern y col., 1982).

Volumen extracelular y contenido corporal de K^+ y Cl^-: la concentración sérica de HCO_3^- aumenta en respuesta a una disminución masiva de los depósitos de K^+ secundaria a una restricción dietaria (Jones y col., 1982; Hernández y col., 1987). En este contexto tiene lugar un aumento de la reabsorción en los túbulos proximales, el asa de Henle y la nefrona distal sin una reducción asociada del IFG (Hernández y col., 1987).

La ingestión dietaria de cloro regula los efectos de la depleción de K^+ sobre la reabsorción de HCO_3^- en el ser humano. En presencia de una reducción de aproximadamente 400 mEq de los depósitos corporales de K^+, la concentración sérica de HCO_3^- aumenta solo alrededor de 2 mEq/L en la medida en que la ingestión de cloro se mantenga dentro de los valores normales (Jones y col., 1982; Hernández y col., 1987). Por el contrario, si en presencia de una depleción de K^+ se limita la ingestión de cloro, la concentración sérica de HCO_3^- aumenta alrededor de 7,5 mEq/L. Este efecto es similar al observado durante los episodios de vómitos o el drenaje gastrointestinal (véase más adelante).

Los efectos relativos de la depleción de cloro y la contracción del volumen sobre la reabsorción de bicarbonato no se conocen con certeza. Aunque en esta situación también se observa una disminución del IFG y la oferta tubular distal de Na^+ y Cl^-, se ha demostrado que la repleción de cloro sin expansión del volumen puede disminuir la reabsorción renal de bicarbonato a pesar de elevaciones persistentes de los niveles de renina y aldosterona (Kassirer y col., 1967; Rosen y col., 1988). Es posible que en esta situación participe un sistema de intercambio Cl^- HCO_3^- apical de los TCC que contribuya a la estimulación de la secreción de HCO_3^- por el Cl^- (Gennari y Maddox, 1992).

HCO_3^-, P_{CO_2} y pH peritubulares: existe una relación inversa entre la concentración de HCO_3^- peritubular y la secreción de protones. Ante un descenso de la concentración de HCO_3^- y el pH séricos se produce un descenso correspondiente del pH celular. El aumento de la concentración celular de hidrogeniones acelera la función del antiportador Na^+-H^+ y la H^+-ATPasa. Además, en presencia de un pH celular reducido la actividad del antiportador Na^+-H^+ excede la prevista basándose exclusivamente en la modificación de la fuerza impulsora y este fenómeno se ha atribuido a un efecto alostérico asociado con un pH celular bajo (Aronson y col., 1983; Alpern y col., 1992).

Aldosterona: el principal efecto de la aldosterona consiste en aumentar el transporte electrogénico de sodio por las células principales de los túbulos colectores. A diferencia de las células intercaladas presentes en este segmento de la nefrona, las células principales no segregan hidrogeniones. No obstante, el transporte electrogénico de sodio promueve la secreción de H^+ al generar un gradiente electroquímico más favorable (Gennari y Maddox, 1992). Este efecto puede ser bloqueado por la restricción de la ingestión de sodio y la disminución resultante de la oferta de sodio a los TCC. La aldosterona también podría estimular indirectamente la secreción de hidrogeniones mediante la estimulación de la secreción de potasio. En este contexto la H^+-K^+-ATPasa se inserta en las membranas apicales de los TCC, lo que incrementa la secreción de H^+. Resultados de estudios in vivo e in vitro con animales de experimentación sugieren que la aldosterona es capaz de promover la secreción de hidrogeniones por la rama gruesa ascendente medular (Good, 1993). A pesar de sus efectos sobre la secreción tubular distal de hidrogeniones, la aldosterona normalmente ejerce un efecto de escasa magnitud sobre el equilibrio ácido-base humano (Kassirer y col., 1970; Sebastian y col., 1980).

Angiotensina II: la ANG II ejerce efectos directos mediados por receptores sobre la reabsorción de sodio y la secreción de hidrogeniones en la nefrona proximal. En concentraciones relativamente reducidas (10^{-12} a 10^{-10} mol/L) en los capilares peritubulares la ANG II estimula la secreción de hidrogeniones mediante la estimulación del intercambio Na^+-H^+ por los túbulos contorneados proximales a través de un proceso mediado por un aumento de la producción de proteincinasa C y la reducción de la producción de cAMP (Harris y Young, 1977; Liu y Cogan, 1989, 1990). Concentraciones de ANG II más altas (>10^{-7} mol/L) se asociaron con una inhibición del transporte proximal de sodio. La contribución relativa de la ANG II a la secreción de H^+ en condiciones fisiológicas es incierta.

Hormona paratiroidea: la administración aguda de PTH exógena a seres humanos se asocia con una disminución de la reabsorción renal de bicarbonato en los túbulos proximales y la rama gruesa ascendente medular del asa de Henle, con incrementos compensadores de la reabsorción en los segmentos más distales de la nefrona (Bichara y col., 1986). La PTH inhibe la reabsorción de bicarbonato mediante una disminución del intercambio Na^+-H^+. Este efecto es mediado por aumentos de la concentración citosólica de calcio mediante el sistema de transmisión de señales por fosfoinositol y por aumentos del cAMP (Hruska y col., 1987). En el ser humano, durante la administración de PTH se observa un aumento de la concentración sérica de bicarbonato, lo que sugiere que estos efectos pueden ser contrarrestados por otros factores (Hulter y Peterson, 1985).

Efectos nerviosos y adrenérgicos: la activación de los receptores α_1-adrenérgicos o α_2-adrenérgicos incrementa directamente el intercambio Na^+-H^+ en los túbulos proximales, lo que explica el aumento de la reabsorción de bicarbonato estimulada directamente por los nervios simpáticos renales o la administración peritubular de agonistas. Este efecto se produce sin que se observen alteraciones asociadas del IFG. Esta respuesta es mediada por un péptido fijador de nucleótidos específico de la guanina, lo que a su vez activa la vía de transmisión de señales por fosfoinositol (Chiu y col., 1987; Baines y col., 1990). La dopamina, el precursor de la noradrenalina, también inhibe el intercambio Na^+-H^+ en los túbulos proximales (Felder y col., 1990). Este efecto tiene lugar por un proceso mediado por un receptor para dopamina tipo 1 (DA_1) que también se relaciona con la activación de la vía de transmisión de señales por fosfoinositol y se asocia con aumentos de la concentración intracelular de Ca^{2+} y cAMP.

Péptido natriurético auricular: aunque el ANP no tiene un efecto directo sobre la secreción de hidrogeniones independiente de sus efectos sobre la hemodinamia renal, algunos estudios han revelado que el ANP atenúa la estimulación del intercambio Na^+-H^+ en los túbulos proximales inducido por la ANG II (Harris y col., 1987; Liu y Cogan, 1988).

Excreción de una carga alcalina

En presencia de una carga alcalina los mecanismos utilizados por el cuerpo humano para eliminar el exceso de bases incluyen redistribución y neutralización en los compartimientos extracelular e intracelular y respuestas respiratorias y renales (véase fig. 6-37) (Cogan y Rector, 1991).

Distribución y neutralización intracelulares

Al igual que en el caso de una carga ácida, una carga de bicarbonato se distribuye en el compartimiento extracelular en el transcurso de 30 minutos. Sin embargo, el LEC retiene una mayor proporción de la carga alcalina y solo un 30% es neutralizado en el compartimiento intracelular.

Compensación respiratoria

La neutralización de una carga de bicarbonato conduce a la producción de una cantidad adicional de CO_2 con un aumento resultante de la ventilación alveolar. Este proceso a menudo es seguido de hipoventilación, durante la cual aumenta la presión parcial de dióxido de carbono (P_{CO_2}), lo que compensa el aumento persistente de la concentración de bicarbonato. Esta respuesta respiratoria se instala en el curso de varias horas.

Excreción renal

La normalización de los depósitos de bases requiere la excreción renal del exceso de bases. Este proceso es rápido en comparación con la respuesta renal a una carga ácida (véase fig. 6-37) (Cogan y Rector, 1991) y los riñones tienen una gran capacidad de excretar bases. Existen varios factores intrarrenales que promueven la excreción de bicarbonato por los riñones. A medida que aumenta el nivel plasmático de bicarbonato, aumenta la concentración de bicarbonato en el filtrado glomerular. A pesar de ello la acidificación del líquido tubular proximal es atenuada por la alcalemia asociada, lo que determina que la reabsorción absoluta de bicarbonato en los túbulos proximales no aumente en proporción directa a la carga filtrada. En consecuencia, la oferta de bicarbonato a la nefrona distal aumenta. La acidificación de la nefrona distal es impedida por la disminución de la excreción de iones amonio y ácidos titulables, lo que implica un incremento de la excreción urinaria de bicarbonato (Cogan y Rector, 1991). Además, es posible que la secreción directa de bicarbonato en los túbulos colectores contribuya a una excreción eficiente de bicarbonato en esta situación clínica.

Diagnóstico clínico y de laboratorio de las alteraciones ácido-base

El tratamiento apropiado del paciente con una alteración del equilibrio ácido-base requiere una estrategia basada en la integración de la información derivada del interrogatorio, el examen físico y los estudios de laboratorio (Rose, 1989; Cogan y Rector, 1991). La historia clínica es importante para identificar la etiología del trastorno y puede ser sumamente valiosa para interpretar los resultados de las determinaciones de los niveles de gases en sangre arterial en pacientes con una alteración mixta del equilibrio ácido-base. Por ejemplo, el antecedente de vómitos explica la pérdida de ácido en un paciente con alcalosis metabólica y el examen físico puede indicar la necesidad de corregir el volumen LEC para normalizar el equilibrio ácido-base. **La información esencial suministrada por los estudios de laboratorio clínicos incluye los niveles sanguíneos de bicarbonato, potasio y cloro, además de la P_{CO_2}, el pH y la presión parcial de oxígeno (P_{O_2}) en sangre arterial.**

Interpretación de los valores ácido-base

El pH sanguíneo es determinado por la relación entre PCO_2 y concentración de bicarbonato según la ecuación de Henderson-Hasselbalch descrita anteriormente. En forma simplificada la relación entre los componentes del sistema buffer bicarbonato puede expresarse en términos no logarítmicos:

$$[H^+] = 24 \times \frac{P_{CO_2}}{[HCO_3^-]}$$

Donde:

$pH = 7{,}4$
$[H^+] = 40$ nmol/L
$P_{CO_2} = 40$ mm Hg
$[HCO_3^-] = 24$ mM

Como se comentó antes, la concentración plasmática de HCO_3^- es regulada por la secreción renal de hidrogeniones. Por cada ion de H^+ segregado por los túbulos renales se reabsorbe una molécula de HCO_3 que retorna al LEC. A medida que continúa la secreción de H^+ después de la reabsorción de todo el bicarbonato filtrado se genera una cantidad adicional de HCO_3. A diferencia del bicarbonato, que es regulado por los riñones, la P_{CO_2} es regulada por la ventilación alveolar, de modo que disminuye durante la hiperventilación y aumenta durante la hipoventilación (Rose, 1989; Gennari y Maddox, 1992).

La *acidosis* se define como un proceso que tiende a aumentar la concentración sanguínea de H^+ y reducir el pH sanguíneo. De acuerdo con la relación de Henderson-Hasselbalch, este fenómeno puede ser consecuencia de un aumento del nivel de PCO_2 o una disminución de la concentración de Hco_3. Inversamente, la *alcalosis* se define como un proceso que tiende a reducir la concentración sanguínea de H^+ y aumentar el pH sanguíneo. Esta situación puede deberse a una disminución de la P_{CO_2} o

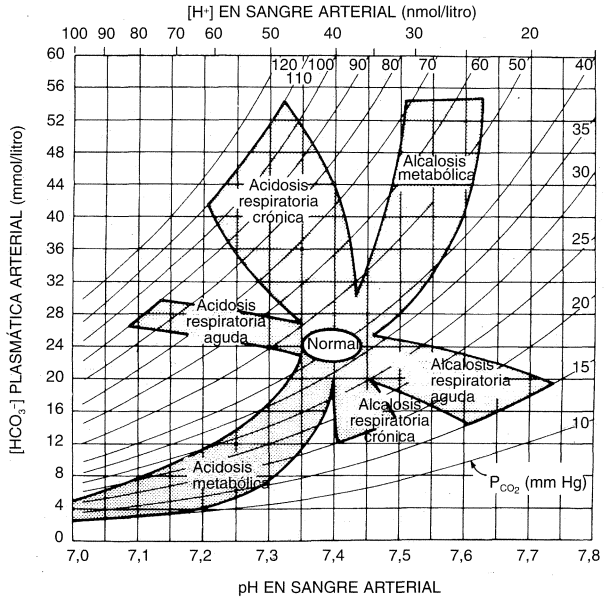


Fig. 6-38. Nomograma ácido básico. Se ilustran los intervalos de confianza del 95% de los mecanismos compensadores respiratorios y metabólicos de los trastornos primarios del equilibrio ácido-base. (De Cogan MG, Rector FC (h.): Acid-base disorders. En Brenner BM, Rector FC [eds.]:The Kidney, 4ª ed., Philadelphia, WB Saunders, 1991, págs. 737-804.)

un aumento de la concentración de bicarbonato. Las alteraciones simples del equilibrio ácido-base incluyen la acidosis metabólica, la alcalosis metabólica, la acidosis respiratoria y la alcalosis respiratoria. El cuadro 6-14 presenta los trastornos primarios del equilibrio ácido-base y las respuestas compensadoras asociadas. Es evidente que la concentración sérica de bicarbonato por sí sola no aporta información suficiente para identificar el trastorno primario dado que este parámetro está aumentado en la alcalosis metabólica y la acidosis respiratoria. Asimismo, el valor de P_{CO_2} por sí solo es insuficiente para identificar el trastorno del equilibrio ácido-base subyacente dado que está elevado en la acidosis respiratoria y la alcalosis metabólica. El parámetro que permite diferenciar estos estados es el pH sanguíneo. Un análisis más detallado de la ecuación de Henderson-Hasselbalch indica que la respuesta compensadora destinada a normalizar el pH sanguíneo sigue la misma dirección que la alteración primaria (p. ej., en la acidosis metabólica se observa una reducción de la concentración de HCO_3 y la P_{CO_2}).

El mapa ácido-base otorga el intervalo de confianza del 95% para las relaciones entre P_{CO_2}, concentración de H^+ y pH en sangre arterial en las alteraciones simples del equilibrio ácido-base (fig. 6-38). Aunque este nomograma es sumamente útil, en ciertas situaciones no suministra información diagnóstica suficiente. **Por ejemplo, un valor puede caer fuera de los límites del nomograma si no ha transcurrido un lapso suficiente para que se produzcan las respuestas compensadoras. Inversamente un valor puede encontrarse en el área sombreada como consecuencia de dos alteraciones simultáneas del equilibrio ácido-base en lugar de una alteración simple** (Cogan y Rector, 1991; DuBose, 2000). Otros datos comentados a continuación pueden contribuir a la diferenciación entre trastornos simples y mixtos del equilibrio ácido-base.

La magnitud de las respuestas compensadoras a los trastornos del equilibrio ácido-base puede estimarse con las fórmulas presentadas en el cuadro 6-14.

Acidosis metabólica

La acidosis metabólica es causada por una excreción inapropiada de H^+. Este fenómeno puede ser consecuencia de un deterioro de la función renal con acumulación

Cuadro 6-14. *Respuestas compensadoras a las alteraciones del equilibrio ácido-base*

Trastorno	*Alteración primaria*	*Respuesta compensadora*
Respiratorio		
Acidosis aguda	Por cada ↑ de 1 mm Hg de la P_{CO_2}	↑ $[HCO_3^-]$ de 0,1 mEq/L ↑ $[H^+]$ de 0,8 nmol/L ↓ pH en 0,008 unidades
Acidosis crónica	Por cada ↑ de 1 mm Hg de la P_{CO_2}	↑ $[HCO_3^-]$ de 0,5 mEq/L ↑ $[H^+]$ de 0,25 nmol/L ↓ pH de 0,0025 unidades
Alcalosis aguda	Por cada ↓ de 1 mm Hg de la P_{CO_2}	↓ $[HCO_3^-]$ de 0,25 mEq/L ↓ $[H^+]$ de 0,7 nmol/L ↑ pH en 0,007 unidades
Alcalosis crónica	Por cada ↓ de 1 mm Hg de la P_{CO_2}	↓ $[HCO_3^-]$ de 0,5 mEq/L ↓ $[H^+]$ de 0,3 nmol/L ↑ pH en 0,003 unidades
Metabólicos		
Acidosis	Por cada ↓ de 1 mEq/L de $[HCO_3^-]$	↓ P_{CO_2} en 1,25 mm Hg ↑ $[H^+]$ de 1,2 nmol/L ↓ pH en 0,012 unidades
Alcalosis	Por cada ↑ de 1 mEq/L de $[HCO_3]$	↑ P_{CO_2} en 0,2-0,9 mm Hg ↓ $[H^+]$ de 0,3-0,8 nmol/L ↑ pH en 0,003-0,008 unidades

Adaptado de Cogan MG, Rector FC (h.): Acid-base disorders. En Brenner BM, Rector FC (ed.): The Kidney, 4ª ed., Philadelphia, WB Saunders, 1991, págs. 737-804.

de parte de la carga ácida diaria (50 a 100 mEq). También es posible que la generación aguda de una gran cantidad de hidrogeniones (p. ej., en la acidosis láctica) o la pérdida de bicarbonato (p. ej., en una ATR proximal) superen los mecanismos renales normales de excreción de ácido.

Acidosis con anión restante (o brecha aniónica): el *anión restante* (avión gap) se define como la diferencia entre los niveles de cationes (Na^+) y aniones (Cl^- y CO_2) medidos en forma sistemática en la sangre:

$$\text{Anión restante} = \Delta = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$$
$$= 140 - (105 + 24) = 11$$

El espectro de anión restante normal es de 9 a 14 mEq/L y representa la diferencia entre los niveles de cationes y aniones no determinados por el autoanalizador (Emmett y Narins, 1977; Cogan y Rector, 1991). Los aniones no medidos predominantes incluyen la albúmina (1 g de albúmina tiene una equivalencia de carga de alrededor de 2 mEq/L) y el fosfato (también 2 mEq/L). Los principales cationes no medidos incluyen el calcio (5 mEq/L), el magnesio (1,8 mEq/L) y los gammaglobulinas; el potasio (4,5 mEq/L) no es un componente, aunque es mensurable.

En una acidosis con anión restante, el anión restante aumenta después del agregado a la sangre de ácidos que no contienen cloro (p. ej., ácido láctico) (cuadro 6-15). En este caso el bicarbonato es neutralizado y el anión no determinado es retenido para mantener la electroneutralidad. La concentración plasmática de cloro no se modifica, de manera que el anión restante aumenta. Este tipo de acidosis a menudo es aguda y severa, con generación rápida de grandes cantidades de ácido. Si los aniones no medidos no se excretan, la concentración del anión no medido puede ser equivalente a la disminución del HCO_3^-. Sin embargo, a menudo esto no sucede más del 50% de la carga ácida es neutralizada en el interior de las células en lugar de serlo en el compartimiento LEC por el bicarbonato, dado que la membrana celular puede ser relativamente impermeable al anión cargado. Por lo tanto, la relación (anión restante/Δ [HCO_3^-] en plasma) usualmente supera la unidad (Cogan y Rector, 1991). Alternativamente, si el anión es filtrado y excretado por los riñones tienen lugar la contracción del LEC y la retención de cloro, lo que conduce a una acidosis hiperclorémica. Este proceso puede ser exacerbado por la expansión del volumen con solución salina (Emmett y col., 1992).

Cuadro 6-15. *Trastornos con alteraciones del anión restante*

Disminución del anión restante	*Aumento del anión restante*
Hipoalbuminemia	Aumento del nivel de aniones (salvo el Cl^- y el HCO_3^-):
	Orgánicos: lactato, cetonas, urémicos
	Inorgánicos: fosfato, sulfato
Aumento del nivel de cationes (salvo el Na^+): K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Li^+	Toxinas: salicilato, metanol, etilenglicol
Inmunoglobulinas IgG	Hiperalbuminemia
	Disminución del nivel de cartiones: K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}

Adaptado de Cogan MG, Rector FC (h.): Acid-base disorders. En Brenner BM, Rector FC (ed.):The Kidney, 4ª ed., Philadelphia, WB Saunders, 1991, págs. 737-804.

Cuadro 6-16. *Etiologías de la acidosis metabólica con aumento del anión restante*

Acidosis láctica
Cetoacidosis: β-hidroxibutirato
Insuficiencia renal: sulfato, fosfato, urato, hipurato
Ingestión de
  Salicilatos: cetonas, lactato, salicilato
  Metanol o formaldehído: formato
  Etilenglicol: glicolato, oxilato
  Paraldehído: aniones orgánicos
  Tolueno: hipurato
  Azufre
Rabdomiólisis masiva

Adaptado de Rose BD: Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 3ª ed. New York, Raven, 1989, págs. 2837-2872.

El anión restante también orienta hacia la posible presencia de una alteración mixta del equilibrio ácido-base en el cual la concentración de bicarbonato es modificada por otras alteraciones concurrentes. Por ejemplo, en un paciente alcohólico con cetoacidosis (el β-hidroxibutirato es el anión no medido y reduce las concentraciones de bicarbonato y dióxido de carbono) y vómitos (alcalosis metabólica, aumento de la concentración de bicarbonato y la $Paco_2$), el anión restante puede estar elevado a pesar de la presencia de niveles séricos normales de bicarbonato y CO_2 y un pH normal. El cuadro 6-16 enumera los trastornos asociados con una alteración del anión restante.

Acidosis hiperclorémica (anión restante normal): En esta forma de acidosis metabólica **el HCO_3^- extracelular se consume y es reemplazado por una cantidad equivalente de cloro; por lo tanto, el anión restante permanece dentro del espectro normal.** Este tipo de acidosis se observa en las siguientes situaciones (cuadro 6-17): 1) pérdida de una cantidad excesiva de bicarbonato a través del tracto gastrointestinal (p. ej., en trastornos diarreicos) o los riñones (p. ej., en la ATR), 2) dilución del bicarbonato durante una infusión de solución fisiológica y 3) durante una carga de ácido exógena. Las acidosis hiperclorémicas a menudo son menos severas que las acidosis sin anión restante y tienden a asociarse con una evolución más crónica.

La concentración sérica de potasio es un dato importante para el diagnóstico diferencial de las acidosis metabólicas hiperclorémicas. La hipopotasemia se aparece durante la pérdida gastrointestinal de bicarbonato y en los casos de ATR proximal y distal debido a la disminución del volumen líquido extracelular y la estimulación de la secreción de renina y aldosterona. Alternativamente, en trastornos asociados con una azotemia leve a moderada o una disfunción tubular generalizada acompañada de una supresión del sistema renina el nivel sérico de potasio por lo general es normal o alto (Cogan y Rector, 1991).

A diferencia de las ATR, en pacientes con una pérdida gastrointestinal de bicarbonato la función nefronal es

normal. No obstante, la acidificación tubular renal puede parecer deteriorada cuando existe una reducción pronunciada del volumen debido a pérdidas gastrointestinales dado que es posible que la oferta de sodio a la nefrona distal se encuentre disminuida. La pérdida gastrointestinal de bicarbonato se asocia en ocasiones con un pH urinario mayor de 5,5 y este hallazgo puede orientar erróneamente hacia el diagnóstico de ATR distal. Este aumento relativamente importante del pH urinario se debe a que la producción de amonio se halla estimulada por la hipopotasemia y la acidosis asociadas con la pérdida gastrointestinal de bases. Estos trastornos pueden diferenciarse mediante la estimación del índice de excreción urinaria de amonio, el cual se encuentra reducido en la ATR distal (Halperin y Goldstein, 1994).

El índice de excreción de amonio puede estimarse por el anión gap urinario partiendo de la premisa de que los principales cationes urinarios son el amonio, el sodio y el potasio y que el anión predominante es el cloro (Battle y col., 1988). El anión restante se define por la siguiente ecuación:

$$([Na^+] + [K^+] - [Cl^-]) = [NH_4^+]$$

de manera que si $[Cl^-] > [Na^+] + [K^+]$, entonces $[NH_4^+]$ será alto, mientras que si $Cl^-] < [Na] + [K^+]$, $[NH^+]$ será baja el NH_4 se excretará con otro anión en lugar del Cl^-.

El anión restante urinario es 1) de aproximadamente cero en condiciones normales debido a la presencia de otros electrólitos no medidos, 2) muy negativo durante la pérdida gastrointestinal de bicarbonato cuando el índice de excreción de NH^+_4 pueda ser mayor de 200 mEq/día y 3) inapropiadamente cercano a cero en las ATR (Battle y col., 1988).

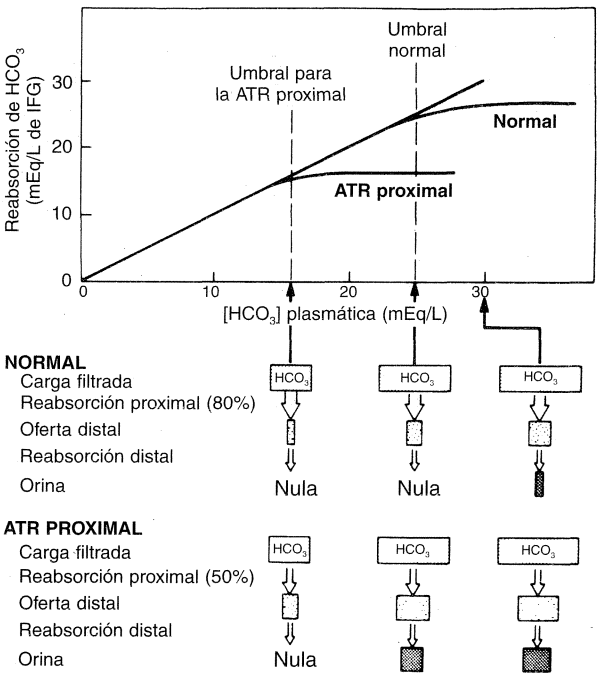


Fig. 6-39. Representación esquemática de la correlación entre una nefrona individual y las curvas de titulación de bicarbonato de la totalidad del riñón *(gráfico superior)* en sujetos normales y en pacientes con acidosis tubular renal (ATR) proximal. (De Cogan MG, Rector FC [h.]: Acid-base disorders. En Brenner BM, Rector FC [eds.]:The Kidney, 4ª ed., Philadelphia, WB Saunders, 1991, págs. 737-804.)

Cuadro 6-17. *Acidosis metabólica hiperclorémica (con anión restante normal)*

Cargas ácidas
Cloruro de amonio
Hiperalimentación
Cetoacidosis con pérdida renal de cetonas

Pérdidas de bicarbonato
Diarrea
Drenaje pancreático, biliar o del intestino delgado
Ureterosigmoidostomía
Fármacos
  Colestiramina
  Cloruro de calcio
  Sulfato de magnesio
Poshipocapnia

Defectos de la acidificación renal
Proximal: disminución de recuperación de HCO_3^-
Distal: disminución de la excreción neta de ácido
  Deficiencia primaria de mineralocorticoides
  Hipoaldosteronismo hiperrreninémico
  Hiperpotasemia resistente a los mineralocorticoides

Por dilución

Adaptado de Cogan MG, Rector FC (h.): Acid-base disorders. En Brenner BM, Rector FC (ed.):The Kidney, 4ª ed., Philadelphia, WB Saunders, 1991, págs. 737-804.

Acidosis tubular renal proximal (tipo II): aproximadamente el 80% del bicarbonato filtrado se reabsorbe en los túbulos contorneados proximales (Cogan y Rector, 1991; DuBose, 2000). En la ATR proximal este proceso se encuentra alterado y el aumento de la oferta de bicarbonato a los segmentos más distales de la nefrona supera la capacidad tubular de reabsorción de la carga de bicarbonato. Este fenómeno conduce a un aumento de la excreción fraccionada de bicarbonato (10 a 30%), bicarbonaturia con disminución de la excreción neta de ácido y la contracción del compartimiento LEC (fig. 6-39). La estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona promueve la reabsorción de NaCl y la instalación de una acidosis metabólica hiperclorémica. Con el transcurso del tiempo se alcanza un nuevo estado de equilibrio que se caracteriza por una disminución de la concentración sérica de bicarbonato y una reducción resultante de la carga filtrada, la oferta distal y la excreción urinaria de HCO_3^-. **La acidosis es autolimitada debido a que en presencia de este pH reducido, la producción y la excreción de ácido son equivalentes, lo que implica que el nivel plasmático de bicarbonato se mantiene entre 15 y 20 mEq/L** (Emmett y col., 1992). El diagnóstico se confirma mediante la infusión de una cantidad suficiente de bicarbonato exógeno con la finalidad de normalizar la concentración sérica de bicarbonato, momento en el que se supera la capacidad máxima de reabsorción en los túbulos proximales. Este proceso conduce a una bicarbonaturia y al aumento del pH urinario por arriba de 7. En las acidosis metabólicas por otras causas el pH urinario no

aumenta hasta este nivel. Este trastorno puede asociarse con glucosuria, aminoaciduria, hipouricemia e hipofosfatemia.

Este trastorno también se acompaña de hipopotasemia, la que refleja los altos índices de excreción urinaria de potasio resultantes del hiperaldosteronismo secundario y el aumento de la oferta de un ion impermeable (bicarbonato) a los túbulos colectores. La excreción de calcio también es alta, lo que determina una alteración del metabolismo del calcio con raquitismo y osteomalacia resultantes en los niños y osteopenia en los adultos. No obstante, en general no se observan nefrocalcinosis ni un aumento de la formación de cálculos renales (Cogan y Rector, 1991).

Acidosis tubular renal distal (tipo I). Los túbulos colectores normales tienen la capacidad de secretar hidrogeniones en la luz tubular en contra de un gradiente de concentración con la finalidad de generar un pH urinario mínimo de 4,5, lo que equivale aproximadamente a tres unidades por debajo del pH sanguíneo. Esta propiedad, junto con la titulación de ácidos débiles (titulables) y amonio, posibilita la excreción neta de ácido. En la ATR distal existe una disminución de la capacidad de los túbulos colectores de segregar hidrogeniones en contra del gradiente de concentración, lo que impide reducir el pH urinario por debajo de 5,3 aun con un bajo pH sanguíneo. En esta situación la excreción neta de ácido disminuye debido a que esta alteración de la secreción de hidrogeniones interfiere con la excreción de ácidos titulables y amoníaco aun cuando la producción de amoníaco sea normal. En presencia de un pH urinario más alto, la capacidad buffer del NH_3 disminuye. Además, la fracción relativamente pequeña de bicarbonato filtrado ofrecida a la nefrona distal no se reabsorbe. **Estas alteraciones determinan la instalación de una acidosis metabólica dado que los riñones son incapaces de excretar la carga diaria total de ácido generada a partir de los componentes de la dieta (50 a 100 mEq/día) y ello implica la retención diaria de un exceso de ácido.** Esta situación difiere de la asociada con la ATR proximal, en la que la acidosis es autolimitada. En la ATR distal la acidosis es progresiva y puede ser severa debido a la imposibilidad de alcanzar una máxima acidificación de la orina (Halperin y col., 1985; Caruana y Buckalew, 1988). La ATR distal se acompaña de hipopotasemia debido al aumento de la oferta de aniones no reabsorbibles (p. ej., bicarbonato) a la nefrona distal y el hiperaldosteronismo secundario concurrente (Sebastian y col., 1971).

Si bien el mecanismo preciso de esta respuesta anormal es controversial, se han postulado dos hipótesis: 1) la limitación de la secreción de hidrogeniones como consecuencia de la atenuación del gradiente para el H^+ entre las células y la luz tubular y 2) el escape retrógrado de hidrogeniones desde la luz hacia las células o un aumento de secreción de bicarbonato hacia la luz tubular (Emmett y col., 1992; DuBose, 2000).

Este diagnóstico debe sospecharse en pacientes con acidosis metabólica hiperclorémica en quienes el pH urinario espontáneo es mayor de 5,3. En algunos pacientes con una ATR distal incompleta el pH urinario permanece en un nivel suficiente para mantener el equilibrio ácido-base normal. En esta condición el defecto de la acidificación distal se expresa después de la inducción de acidosis mediante la infusión de una carga ácida (p. ej., NH_4Cl, arginina HCl, sulfato) y el anión restante urinario equivale a cero o es positivo (Battle y col., 1988; Halperin y col., 1988). Otros indicadores de acidificación distal anormal incluyen la incapacidad de generar un gradiente de P_{CO_2} normal entre la sangre y la orina (DuBose, 2000)

Otros rasgos de la ATR distal incluyen alteraciones del metabolismo del calcio asociadas con hipercalciuria, nefrocalcinosis y nefrolitiasis. Este trastorno puede ser tanto causa como consecuencia de la ATR distal dado que la enfermedad tubulointersticial se asocia con trastornos primarios del metabolismo del calcio (Caruana y Buckalew, 1988; Brenner y col., 1982) (véase la Sección XII, Litiasis urinaria y Endourología).

Alteración de la secreción neta de ácido e hiperpotasemia: la aldosterona estimula la reabsorción electrogénica de sodio en los túbulos colectores, lo que establece un gradiente electroquímico favorable para la secreción de potasio e hidrógeno (véase antes la sección titulada "Regulación de la excreción de potasio"). Este proceso puede alterarse si disminuye la secreción de aldosterona, ya como consecuencia de una reducción de la secreción de renina, ya por un defecto primario de las glándulas suprarrenales de la producción de aldosterona. La alteración de este proceso también puede ser consecuencia de una disminución de la respuesta de los túbulos colectores a la aldosterona. Por ejemplo, en el ser humano y en modelos animales la deficiencia selectiva de mineralocorticoides conduce a hiperpotasemia, acidosis metabólica hiperclorémica con pérdida de sal y aumento del nivel plasmático de renina. La reducción de la excreción neta de ácido se debe a la disminución de la capacidad de secreción distal de hidrogeniones en todos los niveles de producción de amoníaco y la reducción de la amoniogénesis relacionada con la hiperpotasemia (Hutler y col., 1977; DuBose y Caflisch, 1988).

Por el contrario, la mayoría de los pacientes con hipoaldosteronismo hiporreninémico tiene una insuficiencia renal leve a moderada secundaria a una nefropatía diabética o una enfermedad tubulointersticial, con una hiperpotasemia desproporcionada en relación con la disminución del IFG (DeFronzo, 1980; Emmett y col., 1992). El mecanismo responsable de la supresión de la secreción de renina se desconoce. Alrededor de un tercio de estos pacientes tiene hipertensión y es posible que los niveles reducidos de renina reflejen el efecto de la expansión del volumen LEC. No obstante, la mayoría de los pacientes no son hipertensos y presentan un volumen LEC aparentemente normal. La excreción neta de ácido puede ser incrementada mediante la administración de mineralocorticoides exógenos o ANG II, lo que indica la capacidad potencial de síntesis de aldosterona por las glándulas suprarrenales y la secreción de hidrogeniones por parte de la nefrona distal. La corrección de la hiperpotasemia mediante la inducción de diuresis con furosemida y resinas de intercambio iónico mejora la acidosis al mejorar la producción de amoníaco y reduce el intercambio H^+-K^+ (DuBose, 2000). La ausencia de respuesta de la nefrona distal a los mineralocorticoides puede ob-

servarse en pacientes con enfermedades tubulointersticiales durante el tratamiento con fármacos que antagonizan los efectos de los mineralocorticoides (p. ej., espironolactona, amilorida) o en presencia de defectos de los receptores para mineralocorticoides (Emmett y col., 1992; Verrey, 1990).

Acidosis con disminución del índice de filtración glomerular: La acidosis metabólica hiperclorémica generalmente se observa en presencia de un descenso del IFG hasta aproximadamente 20 a 30 mL/min. La disminución de la excreción neta de ácido se debe a una reducción de la excreción de NH_4^+ secundaria a una disminución de la generación de amonio o a la incapacidad de concentrar eficazmente el NH_4^+ en la médula renal y secretar el ion en los túbulos colectores. La acidez titulable es normal debido a la disminución de la reabsorción tubular de fosfato resultante del hiperparatiroidismo secundario (Cogan y Rector, 1991; DuBose, 2000). **El descenso del IFG por debajo de 15 a 30 mL/min conduce al desarrollo de una acidosis con anión restante debido a la acumulación de aniones (p. ej., sulfatos, fosfatos) en la sangre.**

Tratamiento de la acidosis metabólica

La acidosis metabólica puede provocar alteraciones en la función de los sistemas cardiovascular, respiratorio y neuromuscular y en la regulación del sistema esquelético y el crecimiento. La acidosis severa (es decir, pH <7,2) predispone al desarrollo de arritmias cardíacas potencialmente fatales e interfiere con la contractilidad del músculo cardíaco. Estos trastornos pueden instalarse en forma gradual (p. ej., como ocurre en la insuficiencia renal crónica) o más rápidamente (como ocurre en la cetoacidosis diabética).

Los objetivos del tratamiento consisten en identificar y corregir las causas subyacentes de la acidosis y restaurar el equilibrio ácido-base hasta un nivel seguro. El déficit de base puede calcularse de la siguiente manera:

$$\text{déficit de } HCO_3^- = (\text{espacio de } HCO_3^-)(\text{déficit de } HCO_3^- \text{ por litro})$$

En la acidosis metabólica el espacio del HCO_3^- es de aproximadamente un 50% del peso corporal, aunque el volumen de distribución aumenta con la severidad de la acidosis (Emmett y col., 1992) y la concentración plasmática normal de bicarbonato es de 24 mEq/L, de manera que:

$$\text{déficit de } HCO_3^- = 0{,}5(\text{peso corporal})(24 - [HCO_3^-] \text{ plasmática})$$

El objetivo del tratamiento de la situación aguda consiste en incrementar el pH sanguínero hasta por encima de 7,2 en el curso de varias horas. En general debe administrarse solo un 50% de la cantidad calculada de bicarbonato antes de revaluar el pH arterial. Por otra parte, el bicarbonato administrado es neutralizado en el espacio intracelular en el curso de unas pocas horas, de manera que el pH sanguíneo será más elevado en el transcurso de las primeros minutos después de la administración de bicarbonato que después de transcurridas algunas horas. Las complicaciones del tratamiento con bicarbonato incluyen sobrecarga de volumen, hiperosmolalidad, alcalosis y exacerbación de la acidosis láctica (Cogan y Rector, 1991; DuBose, 2000).

Alcalosis metabólica

La alcalosis metabólica se caracteriza por un aumento del pH sanguíneo causado por un incremento primario del bicarbonato con hipoventilación compensatoria y aumento de la P_{CO_2}. El diagnóstico y el tratamiento adecuados de la alcalosis metabólica requieren determinar los mecanismos que provocan la alcalosis y los factores que la perpetúan (Rose, 1989; Alpern y col., 1992).

En el cuadro 6-18 se exponen las causas más frecuentes de alcalosis metabólica. En general la carga excesiva de álcali es consecuencia de una pérdida de ácido a través del tracto gastrointestinal (p. ej., durante el drenaje con sonda nasogástrica) o los riñones (p. ej., en presencia de un exceso de mineralocorticoides) o cuando se agrega de una base exógena. Sin embargo, en condiciones normales las cargas de bases son neutralizadas eficazmente y excretadas por vía renal, lo que implica la participación necesaria de otros mecanismos que reducen la excreción de bicarbonato con una retención resultante del exceso de bases (véase antes la sección titulada "Excreción de una carga alcalina").

La excreción de bicarbonato es reducida por mecanismos que aumentan su reabsorción en los túbulos renales. Uno de estos mecanismos consiste en la reducción del volumen LEC asociada con la pérdida de sodio y cloro. En esta situación se produce una disminución de la filtración glomerular, un aumento de la reabsorción fraccionada de bicarbonato en los túbulos proximales, la estimulación de la secreción de renina-angiotensina-aldosterona y un incremento de la secreción de hidrogeniones y potasio en la nefrona distal (véase antes la sección

Cuadro 6-18. *Generación de alcalosis metabólica*

Pérdida excesiva de ácidos
Pérdida extrarrenal de ácido
Pérdida de líquido gástrico
Pérdida de líquido intestinal
Traslocación de ácido hacia el interior de las células: deficiencia de potasio
Pérdida renal de ácido
Actividad mineralocorticoide persistente con
Deficiencia de potasio
Oferta distal de sodio, sobre todo con aniones escasamente reabsorbibles
Ganancia excesiva de bicarbonato
Ingestión o infusión de bicarbonato
Conversión de lactato, cetonas u otros aniones orgánicos a bicarbonato
Alcalosis por contracción (mínima)

Adaptado de Alpern RJ, Emmett M, Seldin DW: Metabolic alkalosis. En Seldin DW, Giebisch G (eds.): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2ª ed., New York, Raven, 1992, págs. 2733-2758.

titulada "Regulación de la excreción de potasio"). Esta situación generalmente se observa durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos y del asa dado que estos agentes inhiben la reabsorción de Na^+, K^+ y Cl^- en los túbulos distales y la rama gruesa ascendente del asa de Henle, respectivamente, y promueven la secreción de H^+ y K^+ en los túbulos colectores (Laragh y Sealey, 1992).

Otra situación en la que la disminución del volumen LEC perpetúa la alcalosis es la alcalosis poshipercápnica. Este trastorno se observa en pacientes con una acidosis respiratoria crónica después de una reducción rápida de la P_{CO_2}. En este contexto el nivel plasmático de bicarbonato es alto en forma crónica como respuesta compensadora a la hipoventilación. En situaciones en las que la P_{CO_2} se ve reducida con rapidez (p. ej., durante la ventilación mecánica), la excreción urinaria de bicarbonato disminuye en relación directamente proporcional a la disminución del CO_2. La alcalosis metabólica se produce porque Na^+ y K^+ acompañan al HCO_3^- en la orina, lo que conduce a una deficiencia de potasio, una disminución del volumen LEC y la estimulación de la secreción de renina-angiotensina-aldosterona (Turino y col., 1974; Cogan, 1984). Si la contracción del volumen LEC es leve puede producirse una excreción de $NaHCO_3$, lo que implica que la concentración urinaria de Na^+ puede ser relativamente alta pese al déficit de volumen. **La alcalosis metabólica con una contracción del volumen se identifica por la presencia de un bajo nivel urinario de cloro y, dado que puede ser corregida agregando NaCl y líquido, se conoce con el nombre de alcalosis metabólica que "responde al cloro" ("respondedora a la solución salina")** (cuadro 6-19).

La alcalosis metabólica también se produce en situaciones en las que la expansión del volumen LCE es estimulada por un exceso de mineralocorticoides (p. ej., en el aldosteronismo primario). El efecto mineralocorticoide aumenta el gradiente electroquímico para la secreción de H^+ y K^+, promueve la depleción de K^+ y en consecuencia estimula la acidificación de la orina en los túbulos colectores (véase antes). La reabsorción de sodio conduce a la expansión del volumen LEC y la hipertensión asociada con un nivel plasmático de renina muy bajo (Blumenfeld, 1993; Blumenfeld y col., 1994). En estos casos la alcalosis generalmente es autolimitada. **A diferencia del tipo de alcalosis respondedora al cloro, las alcalosis metabólicas asociadas con una expansión del volumen LEC presenta concentraciones urinarias de cloro altas y se conocen con el nombre de resistentes al cloro porque no pueden ser corregidas agregando NaCl y agua.** Estos trastornos se diferencian mediante la determinación del nivel urinario de cloro, la que también contribuye a dirigir el tratamiento (véase cuadro 6-19).

La evaluación de las respuestas compensadoras respiratorias en un paciente con alcalosis metabólica puede ser difícil debido a la presencia concurrente de un trastorno respiratorio (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica). La hipoxia se convierte en un estímulo respiratorio importante en presencia de una P_{O_2} menor de 60-70 mm Hg (Rose, 1989) **.** En consecuencia, una P_{O_2} por debajo de estos niveles limita las respuestas compensadoras respiratorias a la alcalosis metabólica.

Acidosis respiratoria

En condiciones normales la P_{CO_2} es el principal estímulo de la ventilación y el nivel en sangre arterial se mantiene dentro de un margen estrecho alrededor de los 40 mm Hg. Los cambios en la P_{CO_2} son percibidas por centros quimiosensibles del tronco cerebral, de manera que una disminución de la P_{CO_2} conduce a un aumento de la ventilación y un aumento de la P_{CO_2} conduce a una disminución de la ventilación. Por el contrario, la disminución de la tensión arterial de oxígeno (P_{O_2}) por debajo de 60-70 mm Hg se asocia con una estimulación de la ventilación, lo que implica que este factor desempeña un papel relativamente menor en la regulación de la respiración. La acidosis respiratoria aparece cuando la hipoventilación determina un aumento de la P_{CO_2} y una reducción del pH (Madias y Cohen, 1992). La compensación metabólica consiste en un aumento de la concentración plasmática de bicarbonato.

Cuando la ventilación está deteriorada aparece una retención de CO_2 y un aumento de la formación de H_2CO_3, lo que a su vez induce un descenso del pH sanguíneo. En estos casos se requiere una neutralización por parte de las proteínas intracelulares (p. ej., hemoglobina) dado que el bicarbonato extracelular no puede neutralizar el H_2CO_3. Esta respuesta aguda es ineficiente y se acompaña de un aumento compensador de la concentración sérica de HCO_3^- de 1 mEq/L por cada 10 mm Hg de aumento de la P_{CO_2} (véase cuadro 6-14) (Cogan y Rector, 1991).

Si la P_{CO_2} se mantiene alta durante más de 3 a 5 días se produce un aumento de la secreción de hidrogeniones y la reabsorción de bicarbonato por los riñones. Esta respuesta compensadora renal agrega más bicarbonato al LEC, de manera que durante la acidosis respiratoria crónica el nivel sérico de bicarbonato aumenta aproximadamente 3,5 mEq/L por cada 10 mm Hg de aumento de la

Cuadro 6-19. *Diagnóstico diferencial de la alcalosis metabólica*

Determinación	*Responde a la solución fisiológica*	*Normotensivo: no responde a la solución fisiológica*	*Hipertensivo: no responde a la solución fisiológica*
Concentración urinaria de Cl^-	<15 mEq/L	>15 mEq/L	>15 mEq/L
Presión arterial	Normal	Normal	Aumentada
Diagnóstico diferencial	Vómitos Aspiración nasogástrica	Diuréticos Deficiencia de magnesio de Bartter	Exceso primario de mineralocorticoides

Adaptado de Alpern RJ, Emmett M, Seldin DW: Metabolic alkalosis. En Seldin DW, Giebisch G (eds.): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2ª ed., New York, Raven, 1992, págs. 2733-2758.

P_{CO_2}. En consecuencia, la respuesta renal (aumento de la secreción de H^+) representa el principal mecanismo compensador en pacientes con acidosis respiratoria crónica.

La interpretación de un aumento de la P_{CO_2} puede generar dificultades cuando una alcalosis metabólica y una acidosis respiratoria aparecen simultáneamente. **La medición del gradiente alveoloarterial (A-a) de oxígeno a veces ayuda a determinar si el aumento de la P_{CO_2} se debe a una enfermedad pulmonar subyacente (y por lo tanto se relaciona con una acidosis respiratoria primaria) o si representa una compensación pulmonar de la alcalosis metabólica.** El espectro normal del gradiente A-a es de 5 a 15 mm Hg (Rose, 1989) y puede calcularse a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{Gradiente de } O_2 \text{ (A-a)} = Pi_{O_2} - 1{,}25\ P_{CO_2} - P_{O_2}$$

donde Pi_{O_2} = presión parcial de oxígeno (150 mm Hg en el aire atmosférico) y P_{CO_2} y P_{O_2} representan los niveles arteriales de CO_2 y O_2, respectivamente, expresados en milímetros de mercurio. Este gradiente por lo general aumenta en pacientes con una enfermedad pulmonar intrínseca. Por lo tanto, cuando el gradiente A-a es normal en presencia de un aumento de la P_{CO_2} y el bicarbonato, la hipoventilación representa la respuesta respiratoria *compensadora* a la alcalosis metabólica y no un trastorno primario.

Alcalosis respiratoria

La alcalosis respiratoria se define como un aumento del pH sanguíneo causado por un descenso primario de la P_{CO_2} y una reducción compensadora de la concentración plasmática de bicarbonato (véase cuadro 6-13). En el curso de algunos minutos después que cae la P_{CO_2} se produce el egreso de hidrogeniones desde el compartimiento intracelular con una disminución del nivel plasmático de bicarbonato. Esta respuesta aguda es ineficiente. Sin embargo, después de transcurridos algunos días de hipocapnia persistente, disminuye la reabsorción renal de bicarbonato y aumenta su excreción urinaria (Cogan y Rector, 1991; Madias y Cohen, 1992, DuBose, 2000). Esta respuesta compensadora renal conduce a una reducción aun mayor de la concentración sérica de HCO_3^-, y atenúa el incremento del pH sanguíneo.

BIBLIOGRAFÍA

Hemodinamia renal

Abboud HE, Luke RG, Galla JH, Kotchen TA: Stimulation of renin by acute selective chloride depletion in the rat. Circ Res 1979;44:815-821.

Arendhorst WJ, Navar LG: Renal circulation and glomerular hemodynamics. In Schrier RW, Gottschalk CW (eds): Diseases of the Kidney, 5th ed. Boston, Little, Brown, 1992, pp 65- 117.

Badr KF, Kelley VE, Rennke HA, Brenner BM: Roles of thromboxane A_2 and leukotrienes in endotoxin-induced acute renal failure. Kidney Int 1986;30:474.

Badr KF, Serhan CN, Nicolao KC, Samuelsson B: The action of lipoxin A on glomerular microcirculatory dynamics in the rat. Biochem Biophys Res Comm 1987;145:408.

Bankir L, Trinh-Trang-Tan M-M: Urea and the kidney. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 637-679.

Barajas L, Salido EC, Liu L, Powers KV: The juxtaglomerular apparatus: A morphologic perspective. In Laragh JH, Brenner BM (eds): Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 2nd ed. New York, Raven, 1995, pp 1335-1348.

Baylis C, Brenner BM: Mechanism of the glucocorticoid-induced increase in glomerular filtration rate. Am J Physiol 1978;234:F166-F170.

Beier valtes WH, Sigmon DH, Carretero OA: Endothelium modulates renal blood flow but not autoregulation. Am J Physiol 1992;262: F943-F949.

Bell PD, Franco M, Navar LG: Calcium as a mediator of tubuloglomerular feedback. Annu Rev Physiol 1987;49:275-293.

Binet I, Wallnofer A, Weber C, et al: Renal hemodynamics and pharmacokinetics of bosentan with and without cyclosporine A. Kidney Int 2000;57:224-231.

Blumenfeld JD, Laragh JH: Congestive Heart Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. New York, Professional Communications, 1994.

Brenner BM, Schor N, Ichikawa I: Role of angiotensin II in the physiologic regulation of glomerular filtration. Am J Cardiol 1982;49:1430.

Bnggs JP, Schnermann J: Control of renin release and glomerular vascular tone by the juxtaglomerular apparatus. In Laragh JH, Brenner BM (eds): Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 2nd ed. New York, Raven, 1995, pp 1359-1383.

Carey RM, Wang Z-Q, Siragy HM: Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. Hypertension 2000;35:155-163.

Carlson JA, Harrington JT: Laboratory evaluation of renal function. In Schrier RW, Gottschalk CW (eds): Diseases of the Kidney, 5th ed. Boston, Little, Brown, 1993, pp 361-405.

Carmines PK, Morrison TK, Navar LG: Angiotensin II effects on microvascular diameters in in vitro blood perfused juxtamedullary nephrons. Am J Physiol 1986;251:F610.

Casellas D, Navar LG: In vitro perfusion of juxtamedullary nephrons in rats. Am J Physiol 1984;246:F349-F358.

Chasis H, Smith WH: The excretion of urea in normal man and in subjects with glomerulonephritis. J Clin Invest 1938;17:347.

Clavell AC, Burnett JC: Physiology and pathophysiologic roles of endothelin in the kidney. Curr Opin Nephrol Hypenens 1994;3:66-72.

Cockcroft DW, Gault MW: Prediction of creatinine from serum creatinine. Nephron 1976;16:31.

Cody RJ, Atlas SA, Laragh JH, et al: Atrial natriuretic factor in normal subjects and hean failure patients. J Clin Invest 1986;78:1362-1374.

Coffman TM: Gene targeting in physiologic investigations: Studies of the renin-angiotensin system. Am J Physiol 1998;274:F999-F1005.

Cowley AW Jr, Mattson DL, Lu S, Roman RJ: The renal medulla and hypertension. Hypertension 1995;25:663-673.

de Gasparo M, Bottari S, Levens N: Characteristics of angiotensin II receptors and their role in cell and organ physiology. In Laragh JH, Brenner BM (eds): Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 2nd ed. New York, Raven, 1995, pp 1695-1720.

DiBona GF, Kopp UC: Neural control of renal function: Role in human hypertension. In Laragh JH, Brenner BM (eds): Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 2nd ed. New York, Raven, 1995, pp 1349-1358.

Doolan PD, Alpen EL, Theil GB: A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine. Am J Med 1962: 32:65.

Dworkin LD, Sun AM, Brenner BM: The renal circulations. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 277-318.

Fitzsimons JT: Physiology and pathophysiology of thirst and sodium appetite. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 1615-1648.

Fray JCS, Lush DJ: Stretch receptor hypothesis for renin secretion: The role of calcium. J Hypenension 1984;2(Suppl 1):19-23.

Furchgott RF, Zawadski V: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of vascular smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288:373-376.

Fyfe GK, Quinn A, Canessa CM: Structure and function of the Mec-ENaC family of ion channels. Semin Nephrol 1998;18:138-151.

Giebisch G, Malnic G, Berliner RW: Renal transport and control of potassium excretion. In Brenner BM: Brenner and Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 417-444.

Guyton AC, Hall JE, Coleman TG, et al: The dominant role of the kidneys in long-term arterial pressure regulation in normal and hypertensive states. In Laragh JH, Brenner BM (eds): Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 2nd ed. New York, Raven, 1995, pp 1311-1326.

Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone systems: Renal mechanisms and circulatory homeostasis. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 1455-1504.

Hall JE, Guyton AC, Brands MW: Control of sodium excretion and arterial pressure by intrarenal mechanisms and the renin-angiotensin system. In Laragh JH, Brenner BM (eds): Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 2nd ed. New York, Raven, 1995, pp 1451-1475.

Harris RC, Inagami T: Molecular biology and pharmacology of angiotensin receptor subtypes. In Laragh JH, Brenner BM (eds): Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 2nd ed. New York, Raven, 1995, pp 1721-1738.

Hebert SC: Molecular mechanisms. Semin Nephrol 1999;19:504-523.

Hebert SC, Culpepper RM, Andreoli TE: NaCI transport in mouse medullary thick ascending limbs. I. Functional nephron heterogeneity and ADH-stimulated NaCI cotransport. Am J Physiol 1981;241: F412-F431.

Hebert SC, Reeves WB, Molony DA, Andreoli TE: Function and modulation of the single-effect multiplier. Kidney Int 1987;31:580-588.

Humes HD, Ichikawa I, Troy JL, Brenner BM: Evidence for a parathyroid hormone-dependent influence of calcium on the glomerular ultrafiltration coefficient. J Clin Invest 1978;61:32-40.

Ichikawa I, Brenner BM: Evidence for glomerular action of ADH and dibutryl cyclic AMP in the rat. Am J Physiol 1977;233:F102.

Ichikawa I, Humes HD, Dousa TJ, Brenner MM: Influence of parathyroid hormone on glomerular ultrafiltration in the rat. Am J Physiol 1978;234:F393.

Inman S, Brouhard BH, Stowe NT: Preglomerular and postglomerular blood flow: Relationship to kidney disease and treatment, Cleve Clin J Med 1994;61:179-185.

Ito S, Johnson CS, Carretero OA: Modulation of angiotensin II-induced vasoconstriction by endothelium-derived relaxing factor in the isolated microperfused rabbit afferent arteriole. J Clin Invest 1991;87:1656-1663.

Kasiske BL, Keane WF: Laboratory assessment of renal disease: Clearance, urinalysis, and renal biopsy. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 1129-1170.

King AJ: Endothelins: Multifunctional peptides with potent vasoactive properties. In Laragh JH, Brenner BM (eds): Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 2nd ed. New York, Raven, 1995, pp 631-672.

Koeppen BM, Stanton BA: Sodium chloride transpon: Distal nephron. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 2003-2039.

Kon V, Badr K: Biological actions and pathophysiologic significance of endothelin in the kidney. Kidney Int 1991;40:1-12.

Kopp U, DiBona GF: The neural control of renal function. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 1157-1204.

Laragh IH: Atrial natriuretic hormone and the renin-aldosterone axis and blood pressure-electrolyte homeostasis. N Engl J Med 1985:313:1330-1340.

Laragh JH, Cannon PJ, Bentzel CJ, et al: Angiotensin II, norepinephrine, and the renal transport of electrolytes and water in normal man and in cirrhosis with ascites. J Clin Invest 1963;42:1179-1192.

Laragh JH, Sealey JE: Renin-angiotensin-aldosterone system and the renal regulation of sodium, potassium, and blood pressure homeostasis. In Windhager EE (ed): Handbook of Physiology, Section 8: Renal Physiology. New York, Oxford University Press, 1992, pp 1409-1541.

Levey AS, Madaio MP, Perrone RD: Laboratory assessment of renal disease: Clearance, urinalysis, and renal biopsy. In Brenner BM, Rector FC (eds): The Kidney, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991, pp 919-968.

Lewicki JA, Protter AA: Physiologic studies of the natriuretic peptide family. In Laragh JH, Brenner BM (eds): Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 2nd ed. New York, Raven, 1995, pp 1029-1054.

Liu F-Y, Cogan MG: Angiotensin II stimulates early proximal bicarbonate reabsorption in the rat by decreasing cyclic adenosine monophosphate. J Clin Invest 1989:84:83-91.

Luscher TF: Endothelin, endothelin receptors, and endothelin antagonists. Curr Opin Nephrol Hypertens 1994;3:92-98.

Maack T: Receptors of natriuretic peptides. In Laragh JH, Brenner BM (eds): Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 2nd ed. New York, Raven, 1995, pp 1001-1020.

Maddox DA, Brenner BM: Glomerular ultrafiltration. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 319-374.

Maddox DA, Deen WM, Brenner BM: Dynamics of glomerular ultrafiltration: VI. Studies in the primate. Kidney Int 1974a;5:271.

Maddox DA, Troy JL, Brenner BM: Autoregulation of filtration rate in the absence of macula densa-glomerular feedback. Am J Physiol 1974b;227:123.

Marsden PA, Bitzan M, Abraham A: Reactive nitrogen and oxygen intermediates and the kidney. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 701-755.

Martin PY, Gines P, Schrier RW: Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. N Engl J Med 1998;339.533-541.

Masilamani S, Knepper MA, Burg MB: Urinary concentration and dilution. In Brermer BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 595-636.

Mattix HJ, Badr KF: Arachidonic acid metabolites and the kidney. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 584-622.

McKay DB, Milford EL, Tolkoff-Rubin NE: Clinical aspects of renal transplantation. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 2542-2605.

Mene P, Dunn MJ: Vascular, glomerular, and tubular effects of angiotensin II kinins, and prostaglandins. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven 1992, pp 1205-1248.

Mitchell KD, Navar LG: Intrarenal actions of angiotensin II in the pathogenesis of experimental hypertension. In Laragh JH, Brenner BM (eds): Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 2nd ed. New York, Raven, 1995, pp 1437-1450.

Miyata N, Cowley AW Jr: Renal intermedullary infusion of L-arginine prevents reduction of medullary blood flow and hypertension in Dahl salt-sensitive rats. Hypertension 1999;33:446-450.

Moe OW, Berry CA, Rector FC Jr: Renal transport of glucose, amino acids, sodium, chloride, and water. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 375-416.

Moncada S, Higgs A: The L-arginine-nitric oxide pathway. N Engl J Med 1993;329:2002-2012.

Mount DB, Hoover RS, Hebert SC: The molecular physiology of electroneutral cation-chloride cotransport. J Membr Biol 1997;158:177-186.

Nathan C: Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. FASEB J 1992;6:3051-3064.

Nathan C: Inducible nitric oxide synthase: What difference does it make? J Clin Invest 1997;100:2417-2423.

Oldroyd S, Slee SJ, Haylor J, et al: Role for endothelin in the nenal responses to radiocontrast media in the rat. Clin Sci 1994;87:427-434.

O'Neil RG, Boulpaep EL: Effects of amiloride on the apical cell membrane cation channels of a sodium-absorbing, potassium-secreting renal epithelium. J Membr Biol 1979;50:365-387.

Osberg IM, Hammond KB: A solution to the problem of bilirubin interference with the kinetic Jaffe method for serum creatinine. Clin Chem 1978;24:1196.

Osborne JL, DiBona JF, Thames MD: Beta-1 receptor mediation of renin secretion elicited by low frequency renal nerve stimulation. J Pharmacol Exp Ther 1981;216:265.

Osborne JL, DiBona JF, Thames MD: Role of renal (α-adrenoceptors mediating renin secretion. Am J Physiol 1982.242:F620.

Pacha J, Frindt G, Antonian L, et al: Regulation of Na channels of the rat cortical collecting tubule by aldosterone. J Gen Physiol 1993;102:25-42.

Palmer LG, Antonian L, Frindt G: Regulation of the Na-K pump of the rat cortical collecting tubule by aldosterone. J Gen Physiol 1993,102: 43-57.

Palmer LG, Frindt G: Aldosterone and potassium secretion by the cortical collecting duct. Kidney Int 2000,57: 1324-1328.
Palmer LG, Li JHY, Lindemann B, Edelman IS: Aldosterone control of the density of sodium channels in the toad urinary bladder. J Membr Biol 1982;57:59-71.
Qiu C, Baylis C: Endothelin and angiotensin mediate most glomerular responses to nitric oxide inhibition. Kidney Int 1999;55:2390-2396.
Reeves WB, Andreoli TE: Sodium chloride transport in the loop of Henle. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 1975-2002.
Roman RJ, Kaldunski ML, Scicli AJ, Carretero OA: Influence of kinins and angiotensin 11 on the regulation of papillary blood flow. Am J Physiol 1988;255:F690-F698.
Romero JC, Lahera V, Ruilope L: Role of nitric oxide on the intrarenal regulation of nephron function and its relevance to hypertension. In Laragh JH, Brenner BM (eds): Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 2nd ed. New York, Raven, 1995, pp 1385-1404.
Rose BD: Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1989.
Rossier BC, Palmer LG: Mechanisms of aldosterone action on sodium and potassium transport. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 1373-1410.
Scharschmidt LA, Douglas JG, Dunn MD: Angiotensin II and eicosanoids in the control of glomerular size in the rat and human. Am J Physiol 1986;250:F348.
Schrier RW: Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis and pregnancy, N Engl J Med 1988;319:1065-1127.
Schuster VL, Seldin DW: Renal clearance. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 943-978.
Schnermann J, Traynor T, Yang T, et al: Tubuloglomerular feedback: New concepts and developments. Kidney Int 1998;54:S-40-S-45.
Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD: Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. Kidney Int 1985;28:830.
Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, et al: Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-CI cotransporter. Nat Genet 1996;12:24-30.
Simonson MS, Dunn MJ: Endothelin peptides and the kidney. Annu Rev Physiol 1993;55:249-265.
Smith RD, Timmermans PBMWM: Human angiotensin receptor subtypes. Curr Opin Nephrol Hypertens 1994;3:112-122.
Steinhausen M, Sterzel RB, Fleming JT, et al: Acute and chronic effects of angiotensin II on the vessels of the split hydronephrotic kidney. Kidney Int 1987;31(Suppl 20):S64.
Taugner RE, Hackenthal R, Nobiling M, et al: The distribution of renin in the different segments of the renal arterial tree. Histochemistry 1981; 73:75-88.
Tisher CC, Madsen KM: Anatomy of the kidney. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 3-67.
Tolins JP, Palmer RMJ, Moncada S, Raij L: Role of endothelium-derived relaxing factor in regulation of renal hemodynamic responses. Am J Physiol 1990;258:H655-H662.
Umans JG, Levi R: The nitric oxide system in circulatory homeostasis and its possible role in hypertensive disorders. In Laragh JH, Brenner BM (eds): Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 2nd ed. New York, Raven, 1995, pp 1083-1095.
Vander Al, Miller R: Control of renin secretion in the anesthetized dog. Am J Physiol 1964;207:537-546.
Verrey P, Pearce D, Pteiffer R, et al: Pleiotropic action of aldosterone in epithelia mediated by transcription and post-transcription mechanisms. Kidney Int 2000;57:1277-1282.
von Lutteroti N, Catanzaro DF, Sealey JE, Laragh JH: Renin is not synthesized by cardiac and extrarenal vascular tissues: A review of experimental evidence. In Laragh JH, Brenner BM (eds): Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 2nd ed. New York, Raven, 1995, pp 1797-1812.
Weinstein AM: Sodium and chloride transport: Proximal nephron. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 1925- 1974.
Wilcox CS, Baylis C, Wingo CS: Glomerular-tubular balance and proximal regulation. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992a, pp 1807-1842.
Wilcox CS, Welch WJ. Murad F, et al: Nitric oxide synthase in macula densa regulates glomerular capillary pressure. Proc Natl Acad Sci U S A 1992b;7:743-749.
Winaver J, Abassi Z, Green J, Skorecki K: Control of extracellular fluid volume and the pathophysiology of edema formation. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 795-865.
Wingo CS, Armitage FE: Potassium transport in the kidney: Regulation and physiological relevance of H^+,K^-ATPase. Semin Nephrol 1993; 13:213-224.
Yanagisawa M, Kurihara H. Kimura S, et al: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 1988; 32:411-415.
Zayas VM, Blumenfeld JD, Bading B, et al: Adrenergic regulation of renin secretion and renal hemodynamics during deliberate hypotension in humans. Am J Physiol 1993;265:F686-F692.

Regulación de la excreción de potasio

Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, et al: Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: Structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. Science 1987;237:268-275.
Bomsztyk K, Wright FS: Dependence of ion fluxes on fluid transport by rat proximal tubule. Am J Physiol 1986;250:F680-F689.
Brown MJ, Brown DC, Murphy MB: Hypokalemia from beta-receptor stimulation by circulating epinephrine. N Engl J Med 1983;309:1414-1419.
Burg MB: Thick ascending limb of Henle's loop. Kidney Int 1982;22: 454-464.
Burg M, Stoner L, Cardinal J, Green N: Furosemide effect on isolated perfused tubules. Am J Physiol 1973;225:119-124.
Dave-Sharma S, Wilson RC, Harbison MD, et al: Examination of genotype and phenotype relationships in 14 patients with apparent mineralocorticoid excess. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:2244-2254.
DeFronzo RA, Bia M, Birkhead G: Epinephrine and potassium homeostasis. Kidney In 1981;20:83-91.
DeFronzo RA, Lee R, Jones A, Bia M: Effect of insulinopenia and adrenal hormone deficiency on acute potassium tolerance. Kidney Int 1980; 17:586-594.
DeFronzo RA, Sherwin RS, Dillingham M, et al: Influence of basal insulin and glucagon secretion on potassium and sodium metabolism. J Clin Invest 1978;61:472.
Doucet A, Marsy S: Characterization of K-ATPase activity in distal nephron: Stimulation by potassium depletion. Am J Physiol 1987;253:F418-F423.
Duarte CG, Chomety F, Giebisch G: Effect of amiloride, ouabain and furosemide on distal tubular function in the rat. Am J Physiol 1971; 221 :632-639.
Field MJ, Giebisch G: Hormonal control of potassium excretion. Kidney Int 1985;27:379-387.
Field MJ, Stanton BA, Giebisch G: Differential acute effects of aldosterone, dexamethasone and hyperkalemia on distal tubular potassium secretion in the rat kidney. J Clin Invest 1984;74:1792-1802.
Giebisch G, Malnic G, Berliner RW: Renal transport and control of potassium excretion. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 417-444.
Good DW, Wright FS: Luminal influences on potassium secretion: Sodium concentration and luminal flow rate. Am J Physiol 1979;236:F192-F205.
Greger R: Ion transport mechanisms in thick ascending limb of Henle's loop of mammalian nephrons. Physiol Rev 1985;65:760-797.
Greger R, Schlatter E: Properties of the lumen membrane of the cortical thick ascending limb of Henle's loop of rabbit kidney. Pflugers Arch 1983;396:315-324.
Hebert SC: Molecular mechanisms. Semin Nephrol 1999,19:504-523.
Hebert SC, Andreoli TE: Control of NaCI transport in the thick ascending limb. Am J Physiol 1984;246:F745-F756.
Hropot M, Fowler N, Kalmark B, Giebisch G: Tubular actions of diuretics: Distal etfects on electrolyte transport and acidification. Kidney Int 1985;28:477-489.
Jamison RL: Potassium recycling. Kidney Int 1987;31:695-703.

Jamison RL, Lacy FB, Pennell JP, Sanjana VM: Potassium secretion by the descending lirnb of pars recta of the juxtamedullary nephron in vivo. Kidney Int 1976;9:323-332.

Ladefoged K, Hagen K: Correlation between concentrations of magnesium, zinc, and potassium in plasma, erythrocytes and muscles. Clin Chim Acta 1988;177:157-166.

Laragh JH, Sealey JE: Renin-angiotenin-aldosterone system and the renal regulation of sodium, potassium, and blood pressure homeostasis. In Windhager EE (ed): Handbook of Physiology, Section 8: Renal Physiology. New York, Oxford University Press, 1992, pp 1409-1541.

Lim M, Linton RAF, Wolff CB, Band DM: Propranolol, exercise and arterial plasma potassium. Lancet 1981,2:591.

Malnic G, DeMello-Aires M, Giebisch G: Potassium transport across renal distal tubules during acid-base disturbances. Am J Physiol 1971; 221:1192-1208.

Malnic G, Giebisch G: Some electrical properties of distal tubule epithelium in the rat. Am J Physiol 1964;206:674-686.

Malnic G, Klose RM, Giebisch G: Micropuncture study of distal tubule potassium and sodium transport in rat nephron. Am J Physiol 1966:211: 529-547.

O'Neil RG: Aldosterone regulation of sodium and potassium transport in the cortical collecting tubule. Semin Nephrol 1990;10:365-374.

O'Neil RG, Boulpaep EL: Etfects of amiloride on the apical cell membrane cation channels of a sodium-absorbing, potassium-secreting renal epithelium. J Membr Biol 1979;50:365-387.

O'Neil RG, Boulpaep EL: Ionic conductive properties and electrophysiology of the rabbit cortical collecting tubule. Am J Physiol 1982,243:F81-F95.

O'Neil RG, Helman Sl: Transport characteristics of renal collecting tubules: Influence of DOCA and diet. Am J Physiol 1977,233:544-558.

O'Neil RG, Sansom SC: Characterization of apical cell membrane Na^+ and K conductances of cortical collecting duct using microelectrode techniques. Am J Physiol 1984;247:F14-F24.

Pacha J, Frindt G, Antonian L, et al: Regulation of Na channels of the rat cortical collecting tubule by aldosterone. J Gen Physiol 1993;102:25-42.

Palmer LG, Antonian L, Frindt G: Regulation of the Na-K pump of the rat cortical collecting tubule by aldosterone. J Gen Physiol 1993;102: 43-57.

Palmer LG, Antonian L, Frindt G: Regulation of apical K^+ and sodium channels and Na^+/K^+ pumps in rat cortical collecting tubule by dietary KL J Gen Physiol 1994;104:693-710.

Palmer LG, Frindt G: Aldosterone and potassium secretion by the cortical collecting duct. Kidney Int 2000;57:1324-1328.

Rastegar A, DeFronzo RA: Disorders of potassium metabolism associated with renal disease. In Schrier RW, Gottschalk CW (eds): Diseases of the Kidney, 5th ed. Boston, Little, Brown, 1992, pp 2645-2661.

Rosa RM, Williams ME, Epstein FH: Extrarenal potassium metabolism. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 2165-2190.

Rose BD: Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1989.

Rossier BC, Palmer LG: Mechanisms of aldosterone action on sodium and potassium transport. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidhey: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 1373-1410.

Sansom S, Muto S, Giebisch G: Na-dependent effects of DOCA on cellular transport properties of CCDs from ADX rabbits. Am J Physiol 1987;253:F753-F759.

Sansom SC, O'Neil RG: Effects of mineralocorticoids on transport properties of cortical collecting duct basolateral membrane. Am J Physiol 1986;25 I:F743-F757.

Schaefer IA, Troutman SL, Schlatter E: Vasopressin and mineralocorticoid increase apical membrane driving force for K^+ secretion in rat CCD. Am J Physiol 1990;258:F199-F210.

Schild L, Canessa CM, Shimkets RA, et al: A mutation in the epithelial sodium channel causing Liddle disease increases channel activity in the Xenopus laevis oocyte expression system. Proc Natl Acad Sci U S A 1995;92:5699-5703.

Schnermann J, Steipe B, Briggs JP: In situ studies of distal convoluted tubule in rat. II. K secretion, Am J Physiol 1987;252:F970-F976.

Schrier RW: Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis and pregnancy. N Engl J Med 1988;319:1065-1127.

Shils ME: Experimental human magnesium depletion. Medicine 1969; 48:61-65.

Stanon B, Janzen A. Klein-Robbenhaar G, et al: Ultrastructure of rat initial collecting tubule: Effect of adrenal corticosteroid treatment. J Clin Invest 1985a;75:1327-1334.

Stanton B, Giebisch G, Klein-Robbenhaar G, et al: Effects of adrenalectomy and chronic adrenal corticosteroid replacement on potassium transport in rat kidney. J Clin Invest 1985b;75:1317-1326.

Stanton B, Pan L, Deetjen P, et al: Independent effects of aldosterone and potassium on induction of potassium adaptation in rat kidney. J Clin Invest 1987;79:198-206.

Stanton BA, Biemesderfer D, Wade JB, Giebisch G: Structural and functional study of the rat distal nephron: Effects of potassium adaptation and potassium depletion. Kidney Int 1981;19:36-48.

Stanton BA, Giebisch G: Potassium transport by the distal renal tubule: Effects of potassium loading. Am J Physiol 1982;243:F487-F493.

Stanton BA, Giebisch G: Renal potassium transport. In Windhager EE (ed): Handbook of Physiology, Section 8: Renal Physiology. New York, Oxford University Press, 1992, pp 813-874.

Stewart PM: Mineralocorticoid hypertension. Lancet 1999;353:1341-1347.

Stokes JB: Na and K transport across the cortical and outer medullary collecting tubule of the rabbit: Evidence for diffusion across the outer medullary portion. Am J Physiol 1982;242:F514-F520.

Stokes JB, Ingram MJ, Williams MD, Ingram D: Heterogeneity of the rabbit collecting tubule: Localization of mineralocorticoid hormone action lo the conical portion. Kidney In 1981,20:340-347.

Toussaint C, Vereerstraeten P: Effects of blood pH changes on potassium excretion in the dog. Am J Physiol 1962;202:768-772.

Ulick S, Levine LS, Gunczler P, et al: A syndrome of apparent mineralocorticoid excess associated with defects in the peripheral metabolism of cortisol. J Clin Endocrinol Metab 1979;49:757-764.

Ulick S, Wang JZ, Blumenfeld JD, Pickering TG: Cortisol inactivation overload: A mechanism of mineralocorticoid hypertension in the ectopic adrenocorticotropin syndrome [see comments]. J Clin Endocrinol Metab 1992;74:963-967.

Unwin RJ, Ligueros M, Shakelton C, Wilcox CS: Diuretics in the management of hypertension. In Laragh JH, Brenner BM (eds): Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 2nd ed. New York, Raven, 1995, pp 2785-2800.

Velasquez H, Ellison DH, Wright FS: Chloride-dependent potassium secretion in early and late renal distal tubules. Am J Physiol 1987, 253:F555- F562.

Velasquez H, Wright FS, Good DW: Luminal influences of potassium secretion: Chloride replacement with sulfate. Am J Physiol 1982-242:F46-F55.

Verrey F, Pearce D, Pfeiffer R, et al: Pleiotropic action of aldosterone in epithelia mediated by transcription and post-transcription mechanisms. Kidney Int 2000;57:1277-1282.

Wang W, Geibel J, Giebisch G: Regulation of the small conductance K channels in the apical membrane of rat conical collecting tubule. Am J Physiol 1990;259:F494-F502.

Warnock DG; Liddle syndrome: An autosomal dominant form of human hypertension. Kidney Int 1998 53:18-24.

Weinstein AM: Modeling of the proximal tubule: Complications of the paracellular pathway. Am J Physiol 1988;254:F297-F305.

Whang R, Flink EB, Dyckner R, et al: Magnesium depletion as a cause of refractory potassium repletion. Arch Intern Med 1985;145:1686-1689.

Whang R, Oei TO, Hamiter T: Frequency of hypomagnesemia associated with hypokalemia in hospitalized patients. Am J Clin Pathol 1979;71: 610.

Wilcox CS: Diuretics. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 2219-2252.

Williams ME, Gervino EV, Rosa RM, et al: Catecholamine modulation of rapid potassium shifts during exercise. N Engl J Med 1985; 312:823-827.

Wingo CS: Potassium transport by the medullary collecting tubule of the rabbit: Effects of variation in K intake. Am J Physiol 1987,253: F1136-F1141.

Wingo CS, Armitage FE: Potassium transpon in the kidney: Regulation and physiological relevance of H^+,K^+-ATPase. Semin Nephrol 1993; 13:213-224.

Wright FS, Giebisch G: Regulation of potassium excretion. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 2209-2247.

Young DB: Quantitative analysis of aldosterone role in potassium regulation. Am J Physiol 1988;255:F1269-F1275.
Young DB, Paulsen AW: Interrelated effects of aidosterone and plasma potassium on potassium excretion. Am J Physiol 1983;244:F28-F34.

Regulación de la excreción de calcio

Akiba T, Endou H, Koseki C, et al: Localization of 25-hydroxyvitamin D_3-1 α-hydroxylase activity in mammalian kidney. Biochem Biophys Res Commun 1980;94:313-318.
Alon U, Costanza LS, Chan JCM: Additive hypocalciuric effects of amiloride and hydrochlorothiazide in patients treated with calcitriol. Miner Electrolyte Metab 1984;10:379-386.
Backasi BJ, Friedman PA: Activation of latent Ca^{++} channels in renal epithelial cells by parathyroid hormone. Nature 1990;347:388-391.
Beck LH, Goldberg M: Effects of acetazolamide and parathyroidectomy on renal transport of sodium, calcium, and phosphate. Am J Physiol 1973;224:1136-1142.
Bomsztyk K, George JP, Wright FS: Effects of luminal fluid anions on calcium transport by proximal tubule. Am J Physiol 1984;246:F600-F608.
Bourdeau JE: Mechanisms and regulation of calcium transport in the nephron. Semin Nephrol 1993; 13:191-201.
Bourdeau JE, Burg MB: Voltage dependence of calcium transport in the thick ascending limb of Henle's loop. Am J Physiol 1979;236:357-364.
Bourdeau JE, Burg MB: Effect of PTH on calcium transport across the cortical thick ascending limb of Henle's loop. Am J Physiol 1980;239:121-126.
Bourdeau JE, Burg MB: Calcium transport across the pars recta of conical segment 2 proximal tubules. Am J Physiol 1986;251:F718-F724.
Bourdeau JE, Hellstrom-Stein RJ: Voltage-dependent calcium movement across the conical collecting duct. Am J Physiol 1982;242:285-292.
Bronner F, Stein WD: CaBP facilitates intracellular diffusion for Ca pumping in distal convoluted tubule. Am J Physiol 1988;255:F558-F562.
Brown EM, Pollack M, Heben SC: The extracellular calcium-sensing receptor: Its role in health and disease. Annu Rev Med 1998:49:15-29.
Chabardes D, Imben M, Clique A, et al: PTH sensitive adenyl cyclase activity in different segments of the rat nephron. Pflugers Arch 1975; 354:229-239.
Cobum JW, Maung HM: Calcimimetic agents and the calcium-sensing receptor. Curr Opin Nephrol Hypertens 2000;9:123-132.
Costanza LS: Comparison of Ca and Na transport in early and late distal tubules: Effect of amiloride. Am J Physiol 1984;246:F937-F945.
Costanza LS: Localization of diuretic action in microperfused rat distal convoluted tubules: Ca and Na transpon. Am J Physiol 1985;248: F527-F535.
Costanza LS, Sheehe PR, Weiner IM: Renal actions of vitamin D in D-deficient rats. Am J Physiol 1974;226:1490-1495.
Costanza LS, Weiner IM: On the hypocalciuric action of chlorothiazide. J Clin Invest 1974;54:628-637.
Costanza LS, Windhager EE: Calcium and sodium transport by the distal convoluted tubule of the rat. Am J Physiol 1978,235:F492-F506.
Costanza LS, Windhager EE: Effects of PTH, ADH, cyclic AMP on distal tubular Ca and Na reabsorption. Am J Physiol 1980;239:F478-F485.
Costanza LS, Windhager EE: Renal regulation of calcium balance. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 2375-2393.
Fraser DR, Kodicek E: Uniyue biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite. Nature 1970;228:764-766.
Friedman PA: Basal and hormone-activated calcium absorption in mouse renal thick ascending limbs. Am J Physiol 1988;254:F62-F70.
Friedman PA, Hueiredo JF, Maack T, Windhager EE: Sodium-calcium interactions in the renal proximal convoluted tubule of the rabbit. Am J Physiol 1981;240:F558-F568.
Ghazarian JG, Jefcoale CR, Knutson JC, et al: Mitochondrial cytochrome p450: A component of chick kidney 25-hydroxycholecalciferol-1 c-hydroxylase. J Biol Chem 1974;249:3026-3033.
Hebert SC: Molecular mechanisms. Semin Nephrol 1999:19:504-523.
Hopkins T. Howard JE, Eisenberg H: Ultrafiltration studies on calcium and phosphorus in human serum. Bull Johns Hopkins Hosp 1952;91:1-21.
Johnson JA, Kumar R: Renal and intestinal calcium transport: Roles of vitamin D and vitamin D-dependent calcium binding proteins. Semin Nephrol 1994; 14:119-128.
Lau K, Bourdeau JE: Evidence for cAMP-dependent protein kinase in mediating the parathyroid hormone-stimulated rise in cytosolic free calcium in rabbit connecting tubule. J Biol Chem 1989;264:4028-4032.
Le Grimellec C, Roinel N, Morel F: Simultaneous Mg, Ca, P. K, Na and Ca malysis in rat tubular fluid. III. During acute Ca loading. Pflugers Arch 1974;346:171-188.
Morel F: Sites of hormone action in the mammalian nephron. Am J Physiol 1981:240:F159-F164.
Peterson NA, Feigen GA, Crimson JM: Effect of pH on interaction of calcium ions with serum proteins. Am J Physiol 1961;201:386-392.
Quamme GA, Dirks JH: Intraluminal and contraluminal magnesium on magnesium and calcium transfer in the rat nephron. Am J Physiol 1980;238:F187.
Rocha AS, Magaldi JB, Kokko JP: Calcium and phosphate transport in isolated segments of rabbit Henle's loop. J Clin Invest 1977;59:975-983.
Shareyi GR, Stoner LC: Calcium transport across segments of the rabbit distal nephron in vitro. Am J Physiol 1978;235:367-375.
Suki WN, Lederer ED, Rouse D: Renal transport of calcium, magnesium, and phosphorus. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney. 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 520-574.
Suki WN, Rouse D, Ng RC, Kokko JP: Calcium transport in the thick ascending limb of Henle. Heterogeneity of function in the medullary and cortical segments. J Clin Invest 1980;66:1004-1009.
Taylor AN, McIntosh JE, Bourdeau JE: Immunocytochemical localization of vitamin D-dependent calcium binding protein in renal tubules of rabbit, rat, and chick. Kidney Int 1982;21:765-773.
Terepka AR, Tonbara TY, Dewey PA: The ultrafilterable calcium of human serum. II. Variation in disease states and under experimental conditions. J Clin Invest 1957;36:749-759.
Tonbara TY, Terepka AR, Dewey PA: The ultrafilterable calcium of human serum. I. Ultrafiltration methods and normal values. J Clin Invest 1957:36:738-748.
Walser M: Calcium clearance as a function of sodium clearance. Am J Physiol 1961;200:1099-1104.
Wright FS: Increasing magnitude of electrical potential along the distal renal tubule. Am J Physiol 1971:220:624-638.

Regulación de la excreción de magnesio

Alfrey AC: Disorders of magnesium metabolism. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 2357-2373.
Quamme GA: Influence of volume expansion on Mg influx into the superficial proximal tubule. Kidney Int 1980;17:721A.
Quamme GA: Effect of furosemide on calcium and magnesium transport in the rat nephron. Am J Physiol 1981;241:340-347.
Quamme GA: Magnesium: Cellular and renal exchanges. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 2339-2356.
Sharegi GR, Agus ZS: Magnesium transport in the cortical thick ascending limb of Henle's loop of the rabbit. J Clin Invest 1982;69:759-769.
Suki WN, Lederer ED, Rouse D: Renal transport of calcium, magnesium, and phosphorus. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 520-574.

Regulación de la excreción de fosfato

Agus ZS, Puschett JB, Senesky D, Goldberg M: Mode of action of parathyroid hormone and cyclic adenosine 3',5'-monophosphate on renal tubular phosphate reabsorption in the dog. J Clin Invest 1971;50: 617-626.
Anderson GH, Draper HH: Effect of dietary phosphorus on calcium metabolism in intact and parathyroidectomized adult rats. J Nutr 1972;102:1123.
Anderson J, Parsons V: The tubular maximal reabsorption rate of inorganic phosphorus in normal subjects. Clin Sci 1963;25:431.

Beck LH, Goldberg M: Effects of acetazolamide and parathyroidectomy on renal transport of sodium, calcium, and phosphate. Am J Physiol 1973,224:1136-1142.
Berndt TJ, Knox FG: Renal regulation of phosphate excretion. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 2511-2532.
Brazy PC, McKeown JW, Harris RH, Dennis VW: Comparative effects of dietary phosphate, unilateral nephrectomy, and parathyroid hormone on phosphate transport by the rabbit proximal tubule. Kidney Int 1980;17:788-800.
Cuche JL, Ott CE, Marchand GR, et al: Intrarenal calcium in phosphate handling. Am J Physiol 1976;230:790.
Greger R, Lang F, Marchand G, Knox GG: Site of renal phosphate reabsorption: Micropuncture and microperfusion study. Pflugers Arch 1977;369: 111-118.
Kuntziger H, Amiel C, Roinel N, Morel F: Effects of parathyroidectomy and cyclic AMP on renal transport of phosphate, calcium, and magnesium. Am J Physiol 1974;227:905-911.
Murer H, Biber J: Renal tubular phosphate transport: Cellular mechanisms. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 2481-2509.
Peraino RA, Suki WN: Phosphate transport by isolated rabbit cortical collecting tubule. Am J Physiol 1980;238:358-362.
Suki WN, Lederer ED, Rouse D: Renal transport of calcium, magnesium, and phosphorus. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 520-574.
Yanagawa N, Nossenson RA, Edwards B, et al: Functional profile of the isolated uremic nephron: Intrinsic adaptation of phosphate transport in the rabbit proximal tubule. Kidney Int 1983;23:674-683.

Regulación de la excreción de urato

Beck LH: Hypouricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. N Engl J Med 1979;301:528.
Chonko AM: Urate secretion in isolated rabbit tubules. Am J Physiol 1980;239:F545- F551.
Diamond H, Meisel A: Influence of volume expansion, serum sodium, and fractional excretion of sodium on urate excretion. Pflugers Arch 1975;356:47.
Kahn AM, Aronson PS: Urate transport via anion exchange in dog renal microvillus membrane vesicles. Am J Physiol 1983;244:F56.
Kippen I, Klinenberg JR, Weinberger A, Wilcox WR: Factors affecting urate solubility in vitro. Ann Rheum Dis 1974;33:313.
Mees EJD, Blom van Assendelft P, Nieuwenhuis MG: Elevation of uric acid clearance caused by inappropriate antidiuretic horrnone secretion. Acta Med Scand 1971;189:69.
Rieselbach RE, Sorenson LB, Shelp WD, Steele TH: Diminished renal urate secretion per nephron as a basis for primary gout. Ann Intern Med 1970;73:359.
Senekjian HO, Knight TF, Weinman EJ: Urate transport by the isolated perfused S_2 segment of the rabbit. Am J Physiol 1981;240:F530.
Sica DS, Schoolwerth AC: Renal handling of organic anions and cations: Excretion of uric acid. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 680-700.
Steele TH, Oppenheimer S: Factors affecting urate excretion following diuretic administration in man. Am J Med 1969;47:564.
Weiner IM, Tinker JP: Pharmacology of pyrazinamide: Metabolic and renal function studies related to the mechanism of drug-induced urate retention. J Pharmacol Exp Ther 1972;180:441.
Weinman EJ, Steplock D, Suki WN, Enkoyan G: Urate reabsorption in proximal convoluted tubule of the rat kidney. Am J Physiol 1976;231: 509.

Regulación del equilibrio líquido

Anderson RJ: Hospital-associated hyponatremia. Kidney Int 1986;29: 1237-1247.
Arieff AI: Permanent neurological disability from hyponatremia in healthy women undergoing elective surgery. N Engl J Med 1986;314:1529.
Arieff Al: Hyponatremia associated with permanent brain damage. Adv Intern Med 1987;32:325-344.
Arieff Al, Llach F, Massry SG: Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: Correlation of brain water and electrolytes. Medicine 1976;55:121.
Ashraf N, Locksley R, Arieff AI: Thiazide-induced hyponatremia associated with death or neurological damage in outpatients. Dig Dis 1981; 21 :249-256.
Ayus JC, Krothapolli RK, Arieff AI: Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage: A prospective study. N Engl J Med 1987:217:1190.
Azzopardi JG, Freeman E, Poole G: Endocrine and metabolic disorders in bronchial carcinoma. BMJ 1970;4:528.
Bankir L, Trinh-Trang-Tan M-M: Urea and the kidney. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney. 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 637-679.
Beck LH: Hypouricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. N Engl J Med 1979;301:528.
Berl T, Linas SL, Aisenbrey GA, Anderson RJ: On the mechanism of polyuria in potassium depletion. J Clin Invest 1977;60:620-625.
Berl T, Robertson GL: Pathophysiology of water metabolism. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 866-924.
Bichet DG: Molecular and cellular biology of vasopressin and oxytocin receptors and action in the kidney. Curr Opin Nephrol Hypertens 1994; 3:46-53.
Bichet DG, KJuge R, Howard RL, Schrier RW: Hyponatremic states. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 1727-1751.
Blumenfeld JD, Grossman EB, Sun AM, Hebert SC: Sodium-coupled ion cotransport and the volume regulatory increase response. Kidney Int 1989a;36:434-440.
Blumenfeld JD, Hebert SC, Heilig CW, et al: Organic osmolytes in inner medulla of the Brattleboro rat: Effects of ADH and dehydration. Am J Physiol 1989b;256:F916-F922.
Blumenfeld JD, Laragh JH: Congestive Heart Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. New York, Professional Communications, 1994.
Boykin J, de Torrente A, Erickson A, et al: Role of plasma vasopressin in impaired water excretion of glucocorticoid deficiency. J Clin Invest 1978;62:738.
Brown D, Nielsen S: Cell biology of vasopressin action. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 575-595.
Chou C-L, Knepper MA, Layton HE: Urinary concentrating mechanism: The role of the inner medulla. Semin Nephrol 1993;13:168-181.
Chung H-M, Kluge R, Schrier RW, Anderson R: Post-operative hyponatremia. Arch Intern Med 1986;146:333.
Davies DP, Ansari BM, Mandal BK: The declining incidence of infantile hypernatremic dehydration in Great Britain. Am J Dis Child 1979;133:148-150.
Decaux G, Brimioulle S, Genene F, Mockel J: Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone by urea. Am J Med 1980;69:99-106.
Deen PMT, Verdijk MAJ, Knoers VAM, et al: Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. Science 1994;264:92-95.
Dunn FL, Brennan TJ, Nelson AE, Robertson GL: The role of blood osmolaiity and volume in regulating vasopressin secretion in the rat. J Clin Invest 1973;52:3212-3219.
Edelman I, Leibman J, O'Meara M, Birkenfeld L: Interrelations between serum sodium concentration, serum osmolarity and total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water. J Clin Invest 1958;37:1236.
Epsteun FH, Kleeman CR, Hendrikx A: The influence of bodily hydration on the renal concentrating process. J Clin Invest 1957;36:629-634.
Forrest JN Jr, Cohen AD, Torretti J, et al: On the mechanism of lithium-induced diabetes insipidus un man and the rat. J Clin Invest 1974;53:1115-1123.
Forrest JN Jr, Cox M, Hong C, et al: Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. N Engl J Med 1978;298:173-177.
Garg R, Yusuf S: Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. JAMA 1995;273:1450-1456.
Gillin AG, Sands JM: Urea transport in the kidney. Semin Nephrol 1993;13:146-154.
Goel CM, Badenoch DF, Fowler CG, et al: Transurethral resection syndrome: A prospective study. Eur Urol 1992;21:15-17.

Gullans SR, Blumenfeld JD, Balschi SA, et al: Accumulation of major organic osmolytes in rat renal inner medulla in dehydration. Am J Physiol 198R;255:F626-F634.
Gullans SR, Stromski MD, Blumenfeld JD, Lee JP: Methylamines and polyols in kidney, urine, liver, brain, and plasma. Renal Physiol 1989;12:91-101.
Halperin ML, Goldstein MB: Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology: A Problem-Based Approach, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1994.
Harrington AH, Valtin H: Impaired urinary concentration after vasopressin and its gradual correction in hypothalamic diabetes insipidus. J Clin Invest 1968;47:502-510.
Hebert SC: Molecular mechanisms. Semin Nephrol 1999;19:504-523.
Hebert SC, Andreoli TE: Control of NaCI transport in the thick ascending limb. Am J Physiol 1984;246:F745-F756.
Hebert SC, Culpepper RM, Andreoli TE: NaCI transport in mouse medullary thick ascending limbs. I. Functional nephron heterogeneity and ADH-stimulated NaCI cotransport. Am J Physiol 1981;241:F412-F431.
Heilig CW, Stromski Me, Blumenfeld JD, et al: Characterization of the major brain osmolytes that accumulate in salt-loaded rats. Am J Physiol 1989;257:F1108-F1116.
Holzman EJ, Harris HW, Kolakowski LF, et al: A molecular defect in the vasopressin V2-receptor gene causing nephrogenic diabetes insipidus. N Engl J Med 1993;328:1534-1356.
Howard RL, Bichet DG, Schrier RW: Hypernatremic and polyuric states. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 1753-1778.
Iseri LT, Kaplan MA, Evans MJ, Nickel ED: Effects of concentrated contrast media during angiography on plasma volume and plasma osmolality. Am Heart J 1965;69:154-158.
Kirk KL, Schaefer JA: Water transport and osmoregulation by antidiuretic hormone in terminal nephron segments. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 1693-1726.
Kirschenbaum MA: Severe mannitol-induced hyponatremia complicating transurethral prostate resection. J Urol 1979;121:687-688.
Knoers NVAM, Os CHV: The clinical importance of the urinary excretion of aquaporin-2. N Engl J Med 1995;332:1575-1576.
Kokko JP, Rector FC Jr: Countercurrent multiplication system without active transport in inner medulla. Kidney Int 1972;2:214.
Lassiter WE, Gottschalk CW: Regulation of water balance: Urine concentration and dilution. In Schrier RW, Gottschalk CW (eds): Diseases of the Kidney, 5th ed. Boston, Little, Brown, 1992, pp 119-138.
Manin PY, Gines P, Schrier RW: Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. N Engl J Med 1998;339:533-541.
Masilamani S, Knepper MA, Burg MB: Urinary concentration and dilution. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 595-636.
Moe OW, Berry CA, Rector FC Jr: Renal transport of glucose, amino acids, sodium, chloride, and water. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 375-416.
Mouw D, Bonjour JP, Malvin RL, Vander A: Central action of angiotensin in stimulating ADH release. Am J Physiol 1971;220:239-242.
Norris HT, Aasheim GM, Sherrard DJ, Tremann JA: Symptomatology, pathophysiology and treatment of the transurethral resection of the Prostate syndrome. Br J Urol 1973;45:420-427.
Randall RV, Clark EC, Dodge HW: Polyuria after operation for tumors in the region of the hypophysis and hypothalamus. J Clin Endocrinol 1966;20:1614-1619.
Rayson BMR, Ray C, Morgan T: The effect of adrenal cortical hormones on water permeability of the collecting duct of the rat. Pflugers Arch 1978;373:105-112.
Robertson GL: Regulation of vasopressin secretion. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 1595-1613.
Rose BD: Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1989.
Rowe JW, Shelton RL, Helderman JH, et ai: Influence of the emetic reflex on vasopressin release in man. Kidney Int 1979;16:729-735.
Roy D, Layton HE, Jamison RL: Countercurrent mechanism and its regulation. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 1649-1692.
Schrier RW: Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis and pregnancy. N Engl J Med 1988;319:1065-1127.
Stems RH, Riggs JE, Schochet SS Ir: Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. N Engl J Med 1986;314: 1535-1542.
Suki W, Rector FC, Seldin DW: The site of action of furosemide and other sulfonamide diuretics in the dog. J Clin Invest 1967;24:1458.
Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmsen L: Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. Circulation 1990;82:1730-1736.
Szatalowicz VL, Arnold PE, Chaimovitz C, et al: Radioimmunoassay of plasma arginine vasopressin in hyponatremic patients with congestive heart failure. N Engl J Med 1981;305:263-266.
Szatalowicz VL, Miller PD, Gordon JA, Schrier RW: Comparative effects of diuretics on renal water excretion in hyponatremic oedematous disorders. Clin Sci 1982;62:236-240.
Trachtman H, Del Pizzo R, Sturman JA, et al: Taurine and osmoregulation. II. Administration of taurine analogs affords cerebral osmoprotection during chronic hypematremic dehydration. Am J Dis Child 1988; 142: 1194-1198.
Verbalis JG, Dutaroski MD: Adaptation to chronic hypoosmolality in rats. Kidney Int 1988;34:351-360.
Winaver J, Abassi Z, Green J, Skopecki KL: Control of extracellular fluid volume and the pathophysiology of edema formation. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 795-865.
Zeidel ML, Strange K, Francesco E, Harris HW Jr: Mechanisms and regulation of water transport in the kidney. Semin Nephrol 1993;13: 155-167.
Zerbe RL, Robertson GL: Osmoregulation of thirst and vasopressin secretion in human subjects: Effect of various solutes. Am J Physiol 1983;224:E607-E614.

Equilibrio ácido-base

Adrogue HJ, Madias NE: Changes in plasma potassium concentration during acid-base disturbances. Am J Med 1981;71:456.
Alpem RJ, Cogan MG, Rector FC Jr: Effects of luminal bicarbonate concentration on proximal acidification in the rat. Am J Physiol 1982;243:F53.
Alpem RJ, Emmen M, Seldin DW: Metabolic alkalosis. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 2733-2758.
Aronson PS, Suhm MA, Nee J: Interactions of the external H^+ with the Na^+-H^+ exchanger in renal microvillus membrane vesicles. J Biol Chenn 1983;258:6767.
Baines AD, Drangova R, Ho P: Role of diacylglycerol in adrenergics timulated ^{86}Rb uptake by proximal tubules. Am J Physiol 1990;258: F1133-F1138.
Batlle DC, Hizon M, Cohen E, et al: The use of the urinary anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. N Engl J Med 1988;318:594-599.
Bichara M, Mercier O, Paillard M, Leviel F: Effects of parathyroid hormone on urinary acidification. Am J Physiol 1986;251:F444-F453.
Blumenfeld JD: Hypertension and adrenal disorders. Curr Opin Nephrol Hypertens 1993;2:274-282.
Blumenfeld JD, Sealey JE, Schlussel Y, et al: Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. Ann Intern Med 1994;121:877-885.
Brenner RJ, Spring DB, Sebastian A, et al: Incidence of radiographically evident bone disease, nephrocalcinosis, and nephrolithiasis in various types of renal tubular acidosis. N Engl J Med 1982;307:217-221.
Buekert J, Martin D, Trigg D: Ammonium handling by superficial and juxtamedullary nephrons in the rat. J Clin Invest 1982;70:1-12.
Bushinsky DA, Coe FL, Katzenberg C, et al: Arterial P_{CO_2} in chronic metabolic acidosis. Kidney Int 1982;22:311-314.
Bushinsky DA, Lechleider RJ: Mechanism of proton-induced bone calcium release: Calcium carbonate release. Am J Physiol 1987;253: F998-F1005.
Capasso G, Jaeger P, Giebisch G, et al: Renal bicarbonate reabsorption in the rat. II. Distal tubule load dependence and effect of hypokalemia. J Clin Invest 1987;80:409-414.

Caruana RJ, Buckalew VM Jr: The syndrome of distal (type 1) renal tubular acidosis. Clinical and laboratory findings in 58 cases. Medicine 1988;67:84.

Chiu AT, Bozarth JM, Timmemmans PBMWM: Relationship between phosphatidylinositol turnover and Ca^{++} mobilization induced by alpha-l adrenoceptor stimulation in the rat aorta. J Pharmacol Exp Ther 1987;240:123-127.

Cogan MG: Chronic hypercapnia stimulates proximal bicarbonate reabsorption in the rat. J Clin Invest 1984;74:1942-1947.

Cogan MG, Maddox DA, Warnock DG, et al: Effect of acetazolamide on bicarbonate reabsorption in the proximal tubule of the rat. Am J Physiol 1979;237:F447-F454.

Cogan MG, Rector FC Jr: Acid-base disorders. In Brenner BM, Rector FC (eds): The Kidney, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991, pp 737-804.

DeFronzo RA: Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. Kidney Int 1980;17:118-134.

DuBose TD Jr: Acid-base disorders. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pp 925-997.

DuBose TD Jr, Caflisch CR: Effect of selective aldosterone deficiency on acidification in nephron segments of the rat renal medulla. J Clin Invest 1988;82:1624-1632.

Emmett M, Alpem RJ, Seldin DW: Metabolic acidosis. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 2759-2836.

Emmett M, Narins RG: Clinical use of the anion gap. Medicine (Baltimore) 1977;56:38-54.

Felder CC, Campbell T, Albrecht F, Jose PA: Dopamine inhibits Na^+-H^+ exchanger activity in renal BBMV by stimulation of adenylate cyclase. Am J Physiol 1990;259:F297-F303.

Fulop M: Serum potassium in lactic acidosis and ketoacidosis. N Engl J Med 1979;300:1087.

Gennari FJ, Maddox DA: Renal regulation of acid-base homeostasis: Integrated response. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 2759-2836.

Good DW: The thick ascending limb as a site of renal bicarbonate reabsorption. Semin Nephrol 1993;13:225-235.

Halperin ML, Goldstein MB: Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Physiology: A Problem-Based Approach, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1994.

Halperin ML, Goldstein MB, Richardson RMA, Stinebaugh BJ: Distal renal tubular acidosis syndromes: A pathophysiologic approach. Am J Nephrol 1985;5:1.

Halperin ML, Kamel KS, Ethier JH, et al: Biochemistry and physiology of ammonium excretion. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 2645-2679.

Halperin ML, Richardson RMA, Bera BA, et al: Urine ammonium: The key to the diagnosis of distal renal tubular acidosis. Nephron 1988;50: 1-4.

Hamm LL, Alpern RJ: Cellular mechanisms of renal tubular acidification. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 2581-2626.

Harrington JT, Lemann J: The metabolic production and disposal of acid and alkali. Med Clin North Am 1970;54:1543-1554.

Harris PJ, Thomas D, Morgan TO: Atrial natriuretic peptide inhibits angiotensin-stimulated proximal tubular sodium and water reabsorption. Nature 1987;326:697-698.

Harris PJ, Young JA: Dose-dependent stimulation and inhibition of proximal tubule sodium reabsotption by angiotensin n in the rat kidney. Pflugers Arch 1977;367:295-297.

Hernández RE, Schambelan M, Cogan MG, et al: Dietary NaCI determines severity of potassium depletion-induced metabolic alkalosis. Kidney Int 1987;31:1356-1367.

Hruska KA, Moskowitz D, Esbrit P, et al: Stimulation of inositol triphosphate and diacylglycerol production in renal tubular cells by parathyroid hormone. J Clin Invest 1987;79:230-239.

Hulter HN, Ilnicki LP, Harbottle JA, Sebastian A: Impaired renal H^+ secretion and NH_4^+ production in mineralocorticoid-deficient and glucocorticoid-replete dogs. Am J Physiol 1977;326:F136-F146.

Hulter HN, Peterson JC: Acid-base homeostasis during chronic PTH excess in humans. Kidney Int 1985;28:187-192.

Jones JW, Sebastian A, Hulter AN, et al: Systemic and renal acid-base effects of chronic dietary potassium depletion in humans. Kidney Int 1982;21 :402-410.

Kassirer JP, Appleton FM, Chazan JA, Schwartz WB: Aldosterone un metabolic alkalosis. J Clin Invest 1967;46:1558-1571.

Kassirer JP, London AM, Goldman DM, Schwartz WB: On the pathogenesis of metabolic alkalosis in primary aldosteronism. Am J Med 1970; 49:306-315.

Kazemi H, Hitzig B: Central chemical control of ventilation and acid-base balance. In Seldin DW, Giebisch C (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 2627-2644.

Kikeri D, Sun A, Zeidel ML, Hebert SC: Cell membranes impermeable to NH_3. Nature 1989:339:478-480.

Laragh JH, Sealey JE: Renin-angiotensin-aldosterone system and the renal regulation of sodium, potassium, and blood pressure homeostasis. In Windhager EE (ed): Handbook of Physiology, Section 8: Renal Physiology. New York, Oxford University Press, 1992, pp 1409-1541.

Liu F-Y, Cogan MG: Atrial natriuretic factor does not inhibit basal or angiotensin II-stimulated proximal transport. Am J Physiol 1988;255: F434- F437.

Liu F-Y. Cogan MG: Angiotensin II stimulates early proximal bicarbonate reabsorption in the rat by decreasing cyclic adenosine monophosphate. J Clin Invest 1989;84:83-91.

Liu F-Y, Cogan MG: Effects of intracellular calcium on proximal bicarbonate reabsorption. Am J Physiol 1990,259:F451-F457.

Madias NE, Cohen JJ: Respiratory alkalosis and acidosis. In Seldin DW Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992, pp 2837-2872.

Rose BD: Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1989.

Rosen RA, Julian BA, Dubovsky EV, et al: On the mechanism by which chloride corrects metabolic alkalosis in man. Am J Med 1988;84:449-458.

Schwartz WB, Orning KJ, Porter R: The internal distribution of hydrogen ions with varying degrees of metabolic acidosis. J Clin Invest 1957;36: 373-382.

Sebastian A, McSherry E, Morris RC Jr: Renal potassium wasting in renal tubular acidosis (RTA). Its occurrence in types I and 2 RTA despite sustained correction of systemic acidosis. J Clin Invest 1971,50: 667-678.

Sebastian A, Sutton JM, Hulter AM, et al: Effect of mineralocorticoid replacement therapy on renal acid-base homeostasis in adrenalectomized patients. Kidney Int 1980;18:762-773.

Sterns RH, Cox M, Feig PU, Singer I: Internal potassium balance and the control of the plasma potassium concentration. Medicine 1981; 60:339.

Tannen RL, McGill J: Influence of potassium on renal ammonium production. Am J Physiol 1976;231: 1178-1184.

Turino GM, Goldring RM, Heinemann HO: Renal response to mechanical ventilation in patients with chronic hypercapnia. Am J Med 1974;56:151-161.

Verrey F: Regulation of gene expression by aldosterone in tight epithelia. Semin Nephrol 1990;10:410-420.

Wingo CS, Armitage FE: Poassium tranport in the kidney: Regulation and physiological relevance of H^+,K^+-ATPase. Semin Nephrol 1993: 13:213-224.

7
HIPERTENSIÓN RENOVASCULAR Y NEFROPATÍA ISQUÉMICA

Andrew C. Novick
y Amr Fergany

Antecedentes históricos

Definiciones
- Hipertensión
- Enfermedad arterial renal contra hipertensión renovascular

Patología y evolución natural
- Aterosclerosis
- Fibroplasia de la íntima
- Fibroplasia de la media
- Fibroplasia perimedial
- Hiperplasia fibromuscular

Fisiología del sistema renina-angiotensina-aldosterona
- Angiotensinógeno
- Renina
- Mecanismo de la mácula densa
- Mecanismo barorreceptor
- Mecanismo nervioso
- Mecanismos endocrinos y paracrinos
- Mecanismos intracelulares
- Enzima convertidora de la angiotensina
- Angiotensina II
- Efectos de la angiotensina II sobre la circulación glomerular
- Efectos tubulares de la angiotensina II
- Efectos medulares
- Efectos vasculares
- Efectos suprarrenales
- Sistema renina-angiotensina-aldosterona en el SNC
- Sistema renina-angiotensina-aldosterona gonadal
- Subtipos de receptores para la angiotensina II
- Otras angiotensinas

Fisiopatología de la hipertensión renovascular
- Modelo con dos riñones y un clip
- Modelo con un riñón y un clip

Correlatos humanos de la hipertensión renovascular experimental

Fisiopatología de la nefropatía isquémica
- Ateroembolia (embolias por colesterol)

Características clínicas de la hipertensión renovascular
- Indicios clínicos
- Estudios de laboratorio

Características clínicas de la nefropatía isquémica
- Consideraciones epidemiológicas
- Detección sistemática y diagnóstico

Evaluación diagnóstica
- Urografía intravenosa
- Actividad de la renina en el plasma periférico
- Prueba del captopril
- Renina en las venas renales
- Renografía con captopril
- Ecografía dúplex
- Angiorresonancia magnética
- Angiotomografía computarizada
- Arteriografía con contraste

Costo-eficacia en el diagnóstico

Selección de pacientes para el tratamiento quirúrgico o intravascular
- Hipertensión renovascular
- Nefropatía isquémica

Revascularización quirúrgica
- Preparación preoperatoria
- Técnicas quirúrgicas
- Resultados
- Revascularización renal secundaria

Angioplastia transluminal percutánea
- Técnica
- Mecanismo
- Complicaciones
- Displasia fibrosa
- Estenosis arterial renal aterosclerótica
- Estenosis arterial renal inflamatoria
- En los niños

Colocación de stent endovascular
- Técnica
- Indicaciones

Resultados
Complicaciones

Otras enfermedades arteriales renales
Aneurismas de la arteria renal
Fístula arteriovenosa renal
Trombosis o embolia de la arteria renal
Neurofibromatosis
Síndrome aórtico medio
Obstrucción extrínseca
Riñón de Page
Enfermedad parenquimatosa renal

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Richard Bright, médico extraordinario de la Reina de Inglaterra, fue el primero en asociar proteinuria, plenitud y dureza del pulso e hidropesía con "endurecimiento de los riñones" (Bright, 1827). En 1856 Traube sugirió, a partir de un análisis de los trazados del pulso, que la alteración subyacente podría deberse al aumento de la presión arterial y Mohomed (1874) demostró la presencia de una "tensión alta en el sistema arterial" asociada con enfermedad renal.

El hallazgo experimental de mayor importancia fue en el descubrimiento de la renina por Tigerstedt y Bergemann (1898), quienes registraron un aumento de la presión arterial en conejos que recibieron inyecciones de un extracto renal salino. Los autores pensaron que el extracto renal contenía una sustancia presora y la denominaron *renina*. Sin embargo, la importancia de este estudio recién se reconoció después de los estudios experimentales llevados a cabo por Goldblatt y col. (1934), quienes indujeron hipertensión diastólica en perros mediante el clampeo de las arterias renales principales y la corregían cuando extraían el clamp.

Poco tiempo después Butler (1937) comunicó la primera reversión de la hipertensión posnefrectomía en un paciente con un "riñón pielonefrítico" pequeño; un año más tarde, Leadbetter y Burkland (1938) comunicaron otro caso de curación de la hipertensión en un niño con signos anatomopatológicos de lesión arterial renal.

Estas observaciones clínicas se acompañaron de investigaciones de laboratorio y, en 1940, Page y Helmer y Braun-Menendez y col. observaron en forma independiente que la renina no era una sustancia presora por sí sola sino que actuaba como una enzima que liberaba un péptido presor, actualmente conocido con el nombre de *angiotensina,* a partir de una globulina circulante en el plasma. Goormaghtigh y Grimson (1939), quienes ya habían descrito las células yuxtaglomerulares, describieron un aumento de la granularidad de estas células en animales y seres humanos con hipertensión renal y postularon que estas células secretaban una cantidad excesiva de renina.

Estos estudios fueron seguidos de una experiencia clínica agresiva pero desalentadora, en la que se llevó a cabo la nefrectomía para la curación de la hipertensión en pacientes con enfermedad renal unilateral. Esta experiencia condujo a la búsqueda de un método que permitiese demostrar que la hipertensión realmente se debía a una lesión renal subyacente. Smith (1948) efectuó una revisión de la literatura y observó que la hipertensión se normalizaba solo en un 19% de 200 pacientes en quienes la elevación de la presión arterial se había atribuido a una enfermedad renal unilateral. En consecuencia, se llegó a la conclusión de, que aun cuando fuese cierto que existiesen mecanismos presores subyacentes a algunas formas de hipertensión renal, no había manera de medirlos.

Este reto condujo a la realización de estudios sobre los efectos de la constricción de la arteria renal sobre la función renal. **En los perros la constricción de la arteria renal se asoció con una disminución pronunciada de la excreción de sodio y agua por el riñón afectado** (Blake y col., 1950; Pitts y Duggan, 1950). En 1964 Howard y Connor utilizaron estas observaciones para desarrollar una prueba de función renal diferencial basada en la cateterización ureteral bilateral para identificar el "riñón isquémico". Otro avance importante consistió en el desarrollo de la aortografía translumbar y la demostración de la eficacia de este método para visualizar las lesiones arteriales renales (Smith y col., 1952). Hacia 1957 se comunicó la primera gran serie de estudios de pacientes con lesiones arteriales renales (Poutasse y Dustan, 1957).

Además, nuevos descubrimientos aumentaron el interés por lo que luego se conoció como *sistema renina-angiotensina-aldosterona* (SRAA). Se estableció la presencia de dos formas de angiotensina (Skeggs y col., 1954) y la angiotensina fue secuenciada y sintetizada (Bumpus y col., 1957). Estos progresos permitieron el desarrollo de un radioinmunoensayo para la angiotensina, compuestos análogos de la angiotensina e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), herramientas importantes que en la actualidad se utilizan para la identificación de pacientes con hipertensión renovascular (HRV). En fecha más reciente se estableció con mayor claridad la existencia de una familia de receptores para la angiotensina (Kang y col., 1994; Goodfriend y col., 1996).

Actualmente se sabe que el SRAA es un sistema integrado esencial que no solo regula la presión arterial, el balance del sodio y el balance del potasio, sino también el flujo sanguíneo regional y, sobre todo, el índice de filtración glomerular (IFG) (Gunning y col., 1996; Laragh y Blumenfeld, 1996). Además, datos bibliográficos crecientes implican a la angiotensina II en la proliferación celular y la fibrosis intersticial (Mai y col., 1993; Eng y col., 1994; Stoll y col., 1995; Egido, 1996; Gunning y col., 1996).

DEFINICIONES

Hipertensión

Aunque parezca extraño, la definición precisa de la *hipertensión* ha presentado dificultades. Este problema ha

sido formulado claramente por Sir George Pickering, quien escribió que "No existe una línea divisoria. La relación entre la presión arterial y la mortalidad es cuantitativa: cuanto mayor es la presión arterial peor es el pronóstico" (Pickering y Pickering, 1995; Pickering y col., 1996). En efecto, los datos acumulativos provistos por compañías aseguradoras convalidan esta afirmación. **Una presión arterial no tratada mayor de 140/90 mm Hg se asocia con un aumento de la mortalidad y se considera óptima una presión diastólica inferior a 70 mm Hg** (Lew, 1973). **Con fines operativos la Organización Mundial de la Salud definió como hipertensión en adultos a la presencia de una presión sistólica mayor de 160 mm Hg, una presión diastólica mayor de 95 mm Hg o de ambos factores.** Además, es importante establecer que el aumento de la presión arterial sea constante durante varias mediciones antes de realizar una evaluación diagnóstica. En los niños la presión arterial aumenta a medida que aumenta la edad; entre los 12 y los 15 años se alcanza un límite normal superior de 130/80 mm Hg.

Enfermedad arterial renal contra hipertensión renovascular

El desarrollo de la arteriografía posibilitó la identificación precisa de una enfermedad arterial renal y anunció el advenimiento de la reparación vascular arterial renal (Freeman y col., 1954), lo que renovó el entusiasmo por el tratamiento quirúrgico de la enfermedad. No obstante, poco tiempo después se evidenció que muchos pacientes normotensos evaluados con una arteriografía por otros motivos a menudo también presentaban una enfermedad arterial renal (Eyler y col., 1962). Este hallazgo fue particularmente frecuente entre pacientes con enfermedad arteriosclerótica (Wilms y col., 1990) y los resultados de autopsia sustentaron los hallazgos radiológicos (Holley y col., 1964). En consecuencia, **el hallazgo de enfermedad arterial renal no justifica por sí solo la corrección del trastorno vascular en un paciente con hipertensión. Es necesario que la lesión revista importancia funcional** (es decir, debe reducir el flujo sanguíneo en una magnitud suficiente para activar la liberación de renina y desencadenar de este modo una HRV). **Por lo tanto, desde una perspectiva práctica, la HRV puede definirse como una hipertensión resultante de una lesión arterial renal que se corrige mediante la reparación de la lesión vascular causal o la extirpación del riñón.**

PATOLOGÍA Y EVOLUCIÓN NATURAL

Las dos principales entidades patológicas que causan enfermedad arterial renal son la aterosclerosis obliterante y la displasia fibrosa (DF). El grupo de la Cleveland Clinic destacó la importancia de los distintos patrones histopatológicos, los cuales pueden identificarse mediante diversas técnicas angiográficas, asociados con una evolución natural predecible (Schreiber y col., 1984, 1989; Novick y col., 1994). La clasificación propuesta por este grupo se encuentra en el cuadro 7-1.

Cuadro 7-1. *Clasificación y evolución natural de la enfermedad renovascular*

Aterosclerosis: placas en la íntima proximal; se observa sobre todo en hombres y por lo general en edad avanzada; progresiva en alrededor del 40% de los casos; a veces evoluciona hacia la disección o la trombosis; puede afectar las arterias renales exclusivamente o comprometer las carótidas y coronarias, la aorta u otros vasos.

Fibroplasia de la íntima: enfermedad del colágeno que afecta la íntima arterial; se observa en niños y adultos jóvenes; progresiva, puede asociarse con disección; en ocasiones afecta otros vasos.

Hiperplasia fibromuscular verdadera: afecta la media en forma difusa; se observa en niños y adultos jóvenes; progresiva; desde una perspectiva radiológica es indiferenciable de la fibroplasia de la íntima; muy rara.

Fibroplasia de la media: serie de anillos de colágeno que afectan la capa media de la arteria renal y a menudo se extienden en el interior de ramas arteriales; por lo general se observa en mujeres de entre 30 y 50 años; se asocia con el típico patrón en "cuentas de rosario" en la angiografía; no evoluciona hacia la disección, la trombosis ni la ruptura y rara vez progresa después de los 40 años de edad. Puede afectar otros vasos.

Fibroplasia perimedial (subadventicia): collar de colágeno denso que compromete la media inmediatamente debajo de la adventicia del vaso; se manifiesta con estenosis severa asociada con circulación colateral extensa en la angiografía; se observa sobre todo en mujeres ("enfermedad de las chicas"); progresiva; afecta las arterias renales exclusivamente.

Diversas: aneurismas de la arteria renal, síndrome aórtico medio, fibrosis periarterial y enfermedad postraumática de la íntima o la media; localización y obstrucción variables; se observa en distintas situaciones clínicas.

De Stewart BH, Dustan HP, Kiser WS y col.: Correlation of angiography and natural history in evaluation of patients with renovascular hypertension. J Urol 1970; 104:231.

Aterosclerosis

Cerca de un 70% de todas las lesiones renovasculares son causadas por la aterosclerosis (Novick y col., 1996). **Esta enfermedad puede limitarse a la arteria renal, pero con mayor frecuencia la lesión arterial renal es una manifestación de una aterosclerosis generalizada que afecta a la aorta abdominal y las arterias coronarias, cerebrales y de la extremidad inferior.** La estenosis aterosclerótica generalmente afecta los 2 cm proximales de la arteria renal y muy rara vez compromete la región arterial distal o las ramas de la arteria renal. La ubicación proximal de estas lesiones determina que a menudo se requieran proyecciones aórticas oblicuas para poder visualizar claramente el área estenótica. La lesión afecta la íntima de la arteria y en dos tercios de los casos se presenta como una placa ateromatosa excéntrica (fig. 7-1); en el resto la aterosclerosis compromete toda la circunferencia de la arteria con estrechamiento de la luz y destrucción de la íntima. La aterosclerosis a menudo se complica con hematomas disecantes que a veces conducen a una trombosis de la totalidad del vaso.

La evolución natural de la enfermedad renal aterosclerótica se ha estudiado mediante la aortografía abdominal seriada o la ecografía dúplex en pacientes con lesiones arteriales renales documentadas que recibieron tratamiento médico (cuadro 7-2). El más importante de estos estudios mostró una **obstrucción arterial progresiva en**

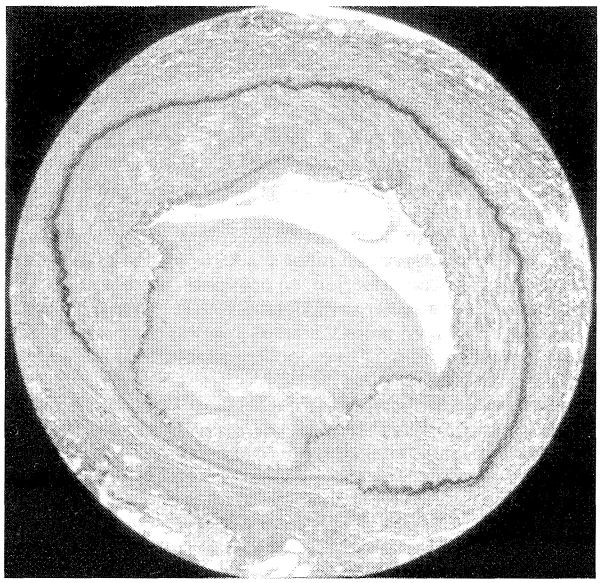


Fig. 7-1. Aspecto histopatológico de una placa aterosclerótica excéntrica que provoca estenosis arterial renal.

un 42 a un 53% de los pacientes con enfermedad renal aterosclerótica, a menudo en el curso de los primeros 2 años de seguimiento radiográfico. La incidencia de progresión hacia la oclusión arterial renal completa en estos estudios varió entre el 9 y el 16% y esta evolución se observó con mayor frecuencia en las arterias que desde el inicio mostraban un mayor grado de estenosis.

En un estudio efectuado en la Cleveland Clinic (Schreiber y col., 1984) efectuamos una revisión de la evolución natural de la estenosis arterial renal aterosclerótica (EARA) en 85 pacientes que fueron seguidos con angiografías renales seriadas obtenidas de 3 a 172 meses después de una angiografía diagnóstica inicial. En 37 (44%) pacientes se observó la obstrucción progresiva de la arteria renal secundaria a la aterosclerosis; este subgrupo incluyó 14 pacientes (16%) en quienes esta evolución condujo a la obstrucción completa de la arteria renal afectada. En los pacientes que desarrollaron una enfermedad progresiva, ésta tuvo lugar sobre todo en el curso de los dos primeros años de seguimiento angiográfico. El índice de progresión de la EARA se correlacionó directamente con el grado de estenosis en la angiografía inicial. La mayoría de las arterias renales con una estenosis leve (< 50%) a moderada (50 a 75%) en la angiografía inicial no mostraron modificaciones significativas en las angiografías ulteriores. Por el contrario, un 39% de las arterias renales con una estenosis mayor del 75% en la angiografía inicial progresó hacia la oclusión completa. Otros estudios han confirmado la observación de que **la progresión hacia una obstrucción del 100% es más frecuente y más rápida en las arterias renales que desde el principio presentan un alto grado de estenosis (> 75%)** (Tollefson y Ernst, 1991; Zierler, 1994).

Cuadro 7-2. *Evolución natural de la estenosis arterial renal aterosclerótica*

	Pacientes (N)	*Progresión de la obstrucción (%)*	*Obstrucción completa (%)*
Wollenweber y col., 1968	30	63	ND
Stewart y col., 1970	39	36	8
Schreiber y col., 1984	85	44	16
Zucchelli y col., 1987	36	40	ND
Tollefson y Ernst, 1991	48	53	9
Zierler y col., 1994	80	42	11

ND, no disponible.

El seguimiento clínico de los pacientes incluidos en nuestro estudio también reveló que significativamente más pacientes con enfermedad progresiva evolucionaron hacia un deterioro de toda la función renal comparados con los pacientes con enfermedad estable. Es interesante destacar que en estos dos grupos el **control similar de la presión arterial fue equivalente**, lo que indica que **la presión arterial no es un marcador clínico útil para la identificación de una EARA progresiva**.

Los datos relacionados con la evolución natural muestran en forma inequívoca que l**a enfermedad arterial renal aterosclerótica es progresiva en muchos casos y que esta progresión a menudo conduce a una pérdida de parénquima renal funcionante**. En la actualidad también se sabe que **la obstrucción aterosclerótica progresiva de la arteria renal puede finalizar en una enfermedad renal terminal** (ERT). La ERT generalmente se observa en pacientes de edad avanzada con aterosclerosis generalizada que no se consideran candidatos adecuados para el trasplante y cuyo pronóstico con diálisis crónica es desfavorable en lo que respecta la calidad de vida y la expectativa de vida. En un estudio anterior identificamos a 25 pacientes en quienes la ERT había sido una consecuencia inequívoca de una enfermedad arterial renal aterosclerótica avanzada (Novick y col., 1994b). Diecisiete de estos pacientes fueron mantenidos con diálisis crónica y de ellos, 13 fallecieron en el transcurso de un año (tiempo medio de supervivencia: 8,7 meses). Las causas de muerte entre los pacientes en diálisis fueron las siguientes: infarto de miocardio (6), infección (2), hemorragia digestiva (1), ruptura de un aneurisma aórtico (1), infarto mesentérico (1), shock cardiogénico (1) y accidente cerebrovascular (1). En un estudio ulterior Mailloux (1988) analizó la supervivencia de pacientes en quienes se había instaurado un tratamiento de diálisis entre 1970 y 1985 según el diagnóstico renal primario. **Los pacientes con enfermedad renovascular como causa de la ERT tenían la sobrevida más baja, con un tiempo medio de supervivencia de 27 meses y una tasa de supervivencia a 5 años del 12%.** En otro estudio en el que se efectuó el seguimiento de 51 pacientes con EARA bilateral durante 52 meses se observó que el 12% de estos pacientes progresaba hacia una ERT, con un índice de declinación promedio del IFG de 4 mL/min/año (Baboolal y col., 1998). Se comunicó una tasa de mortalidad bruta del 45%. Estas observaciones confirman el concepto de que **la ERT secundaria a una enfermedad arterial renal aterosclerótica no responde de manera satisfactoria al tratamiento de reemplazo renal**.

La incidencia precisa de ERT causada por la enfermedad arterial renal aterosclerótica en los Estados Unidos se desconoce. En una publicación proveniente de Inglaterra, Scoble y col. (1989) llevaron a cabo arteriografías renales prospectivas en todos los nuevos pacientes con ERT durante un período de 18 meses. La enfermedad arterial renal aterosclerótica resultó ser la causa de ERT en un 6% de todos los pacientes y en un 14% de los pacientes mayores de 50 años. En los Estados Unidos cerca de 300.000 pacientes son mantenidos en la actualidad en diálisis crónica. La mediana de la edad de estos pacientes es de más de 60 años y la mayoría presenta evidencias de aterosclerosis obliterante generalizada. **Aunque la cantidad precisa de pacientes con ERT causada por enfermedad arterial renal aterosclerótica se desconoce, los datos previamente mencionados indican que esta categoría incluye a varios miles de casos.**

Fibroplasia de la íntima

La fibroplasia primaria de la íntima afecta a niños y adultos jóvenes y representa alrededor de un 10% de la cantidad total de lesiones fibróticas. Esta lesión se caracteriza por la acumulación circunferencial de colágeno en el interior de la lámina elástica interna (fig. 7-2). La ruptura y la duplicación de la lámina elástica interna se observan con mayor frecuencia en los pacientes más jóvenes y los hematomas disecantes son complicaciones frecuentes. En estos pacientes la posibilidad de una aterosclerosis como causa de enfermedad arterial renal puede excluirse histológicamente por la ausencia de lípidos demostrables con técnicas especiales de tinción. La fibroplasia de la íntima complicada por una disección medial se caracteriza histopatológicamente por la presencia de grandes canales de disección en la mitad externa de la media. Se piensa que estas lesiones son consecuencia de defectos de la lámina elástica interna con disección medial y dilatación aneurismática resultantes.

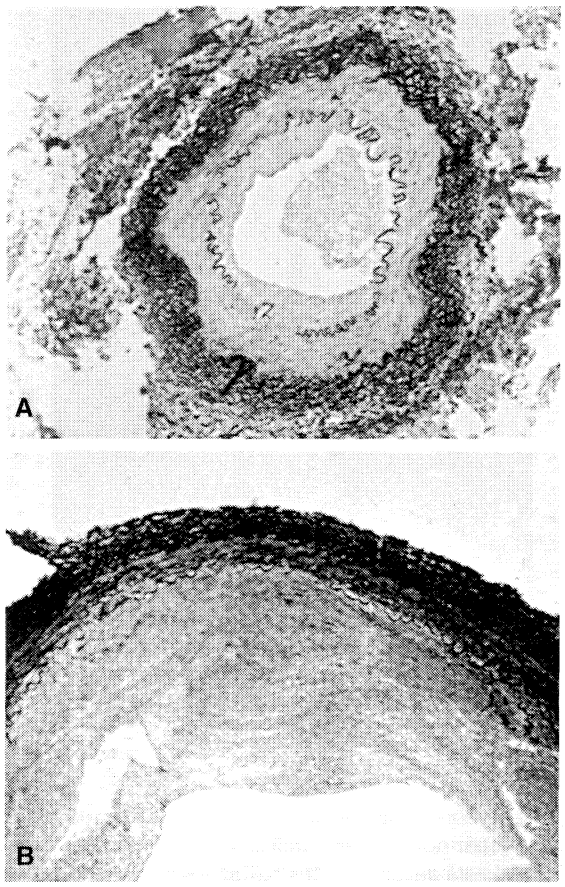


Fig. 7-2. A. Microfotografía de un corte transversal que muestra una fibroplasia de la íntima con fragmentación focal y ausencia parcial de lámina elástica interna. **B.** Microfotografía de un corte transversal que muestra una fibroplasia severa de la íntima arterial renal con un casquete denso de colágeno adosado a la superficie luminal de una lámina elástica interna parcialmente dañada. En el ángulo *inferior izquierdo* puede observarse una pequeña área de recanalización. (De Novick AC: Renal vascular hypertension in children. En Kelalis PP, King LR, Belman AB [eds.]: Clinical Pediatric Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1984.)

La angiografía de pacientes con fibroplasia íntima primaria revela una estenosis regular relativamente focal que por lo general afecta a las partes proximal o media del vaso o sus ramas (fig. 7-3). Los hematomas disecantes pueden deformar el área estenótica. **En ausencia de un tratamiento quirúrgico este trastorno evoluciona de modo invariable hacia la obstrucción de la arteria renal y la atrofia isquémica del riñón afectado.** Más tarde puede observarse el desarrollo de novo de una fibroplasia severa de la íntima en la arteria renal contralateral. Aunque la fibroplasia primaria de la íntima con mayor frecuencia compromete las arterias renales, también se observa en ocasiones como un trastorno generalizado asociado con el compromiso concurrente de carótida, arterias de las extremidades superiores inferiores y vasos mesentéricos.

Fibroplasia de la media

La fibroplasia de la media es la lesión fibrosa más frecuente y representa un 75 a un 80% del total. Esta lesión afecta con mayor frecuencia a mujeres de 25 a 50 años y a menudo compromete ambas arterias renales. La fibroplasia de la media puede afectar otras arterias corporales y sobre todo las arterias carótidas, mesentéricas e ilíacas. El examen microscópico revela adelgazamiento y destrucción focal variables de la membrana elástica interna. En el interior de las áreas de engrosamiento focales una gran parte del tejido muscular es reemplazada por colágeno, lo que dio origen al término *fibroplasia de la media.* En otras áreas el adelgazamiento de la capa media conduce a una destrucción completa de esta estructura y pueden observarse microaneurismas en la forma de sáculos revestidos solo por la lámina elástica externa. En los casos extremos la fibroplasia de la media se asocia con aneurismas gigantes.

La angiografía de pacientes con fibroplasia de la media revela un aspecto típico "en cuentas de rosario" en los dos tercios distales de la arteria renal principal y sus ramas (fig. 7-4). Las áreas de estenosis a menudo son eclipsadas por el medio de contraste presente en los microaneurismas, lo que dificulta la evaluación precisa del grado de estenosis. Los aneurismas propia-

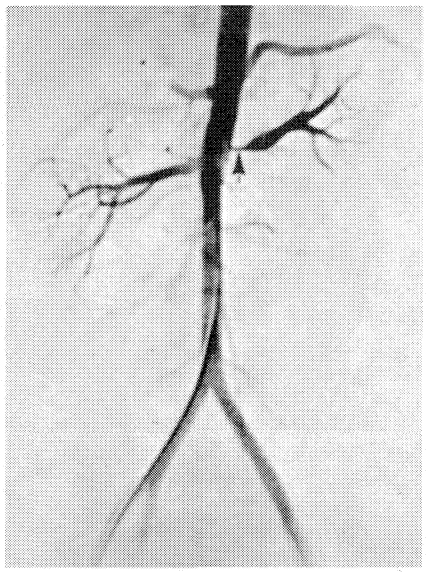


Fig. 7-3. Aortografía de un varón de 6 años que revela una estenosis de la parte proximal de la arteria renal izquierda *(flecha)* secundaria a una fibroplasia de la íntima. (De Novick AC: Renal vascular hypertension in children. En Kelalis PP, King LR, Belman AB [eds.]: Clinical Pediatric Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1984.)

mente dichos presentan un diámetro mayor que el de la arteria renal normal proximal a la lesión y la circulación colateral está ausente. Estos hallazgos revisten importancia para diferenciar esta lesión de una fibroplasia perimedial. Schreiber y col. (1984) estudiaron la evolución natural de la enfermedad arterial renal secundaria a una fibroplasia de la media en 66 pacientes que fueron seguidos mediante angiografías seriadas. Se documentó el desarrollo de estenosis arterial renal progresiva en 22 casos (33%) y, contrariamente a lo observado en un estudio anterior, la incidencia de este trastorno no varió entre pacientes menores y mayores de 40 años. Significativamente, en este grupo no se observaron casos de progresión hacia una obstrucción arterial total. Además, **el seguimiento clínico reveló que en los pacientes con fibroplasia medial rara vez se observó una disminución progresiva de la función o el tamaño del riñón afectado, lo que sugiere que en pacientes con fibroplasia de la media que reciben un tratamiento médico el riesgo de disfunción renal es relativamente bajo.**

Fibroplasia perimedial

La fibroplasia perimedial afecta de manera predominante a mujeres de 15 a 30 años y por este motivo ha sido designada como *enfermedad de las chicas*. La fibroplasia perimedial es responsable de entre un 10 a un 15% de todas las lesiones fibrosas y afecta en forma exclusiva a la arteria renal. La fibroplasia perimedial es una lesión estenótica severa que se caracteriza histológicamente por un collar de colágeno denso que envuelve a la arteria renal con una extensión y un espesor variables. El colágeno se deposita en el límite externo de la capa media, por lo general reemplaza a una porción considerable de la media y en algunos sectores puede reemplazar completamente a esta estructura (fig. 7-5). En ciertos casos se observan islotes de músculo liso atrapados en el interior del anillo de colágeno. Existen técnicas de tinción especiales que muestran que la lesión se limita a la lámina elástica externa y en todos los casos es contenida por una adventicia indemne. La luz arterial puede verse adicionalmente afectada por un proceso de fibroplasia de la íntima secundaria. Se ha sugerido que este engrosamiento secundario de la íntima se relacionaría

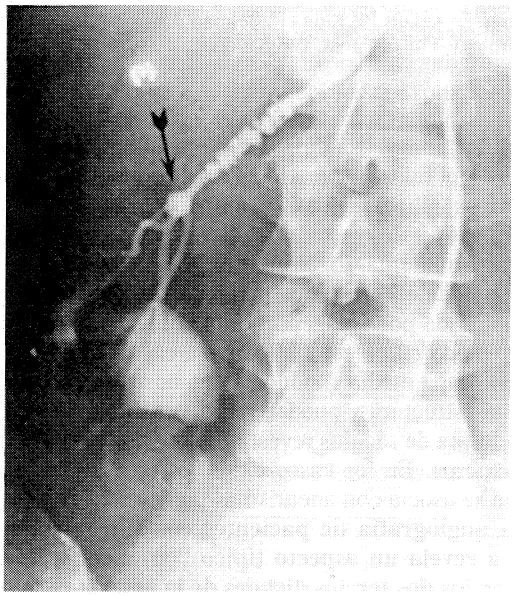


Fig. 7-4. Arteriografía renal derecha selectiva que revela una fibroplasia de la media que afecta la arteria renal principal con el típico aspecto en "collar de cuentas". (De Novick AC: Renal vascular hypertension in children. En Kelalis PP, King LR, Belman AB [eds.]: Clinical Pediatric Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1984.)

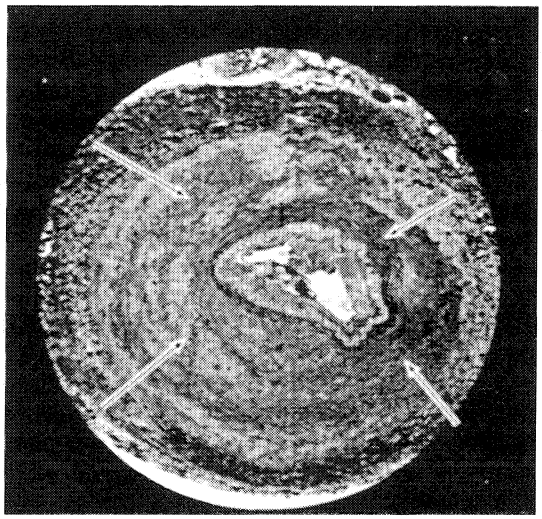


Fig. 7-5. Corte transversal de la arteria renal principal en una niña con fibroplasia perimedial que revela la presencia de un collar de colágeno denso *(flechas)* que compromete la parte externa de la media del vaso y provoca una estenosis progresiva severa. (De Novick AC: Renal vascular hypertension in children. En Kelalis PP, King LR, Belman AB [eds.]: Clinical Pediatric Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1984.)

con un enlentecimiento del flujo sanguíneo a través de un segmento arterial estenosado con el depósito resultante de plaquetas y fibrina y la ulterior organización fibrosa.

La arteriografía de pacientes con fibroplasia perimedial revela en ocasiones una arteria renal de aspecto arrosariado, si bien la observación atenta muestra que el diámetro de las áreas arrosariadas no es mayor que el diámetro del segmento arterial normal (fig. 7-6). Este hallazgo, junto con la frecuente presencia de una circulación colateral abundante, permite la diferenciación angiográfica entre esta lesión y la fibroplasia de la media. La fibroplasia perimedial provoca una estenosis severa y, aunque la trombosis o la disección arterial son complicaciones relativamente infrecuentes, casi todos los pacientes que no reciben tratamiento quirúrgico evolucionan hacia la obstrucción progresiva con atrofia renal isquémica.

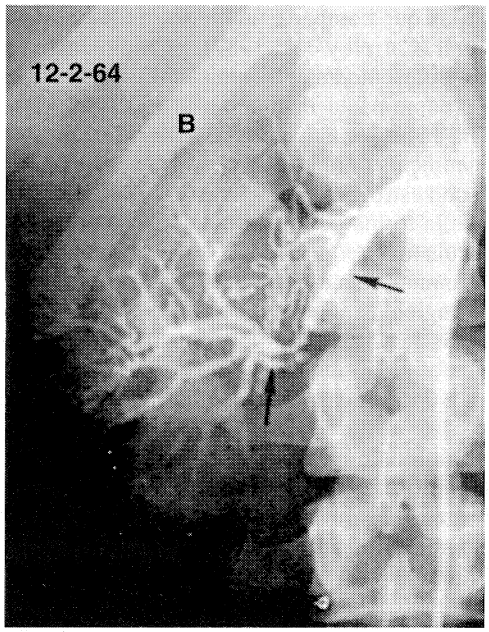


Fig. 7-6. Arteriografía renal en un paciente con una fibroplasia perimedial que revela una estenosis ligeramente irregular severa de la porción media de la arteria renal *(flechas)* asociada con una extensa circulación colateral del riñón. El pequeño tamaño de las irregularidades arteriales y la presencia de circulación colateral diferencia radiográficamente esta lesión de la fibroplasia de media. (De Novick AC: Renal vascular hypertension in children. En Kelalis PP, King LR, Belman AB [eds.]: Clinical Pediatric Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1984.)

Hiperplasia fibromuscular

La hiperplasia fibromuscular es un trastorno sumamente raro responsable de solo un 3 a un 5% de las lesiones fibrosas y que por lo general afecta a niños y adultos jóvenes. Ésta es la única enfermedad arterial renal asociada con una verdadera hiperplasia de las células musculares lisas. La arteria renal presenta un engrosamiento concéntrico de la pared con una mezcla de células musculares proliferativas y tejido fibroso en cantidades variables. **En la angiografía se presenta como una estenosis regular de la arteria renal o sus ramas y a veces no se puede diferenciar la hiperplasia fibromuscular de una fibroplasia de la íntima.** El seguimiento mediante estudios angiográficos seriados ha revelado que la mayoría de los pacientes con hiperplasia fibromuscular evolucionan hacia una obstrucción vascular progresiva.

FISIOLOGÍA DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

El SRAA desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la presión arterial y el volumen extracelular. Este sistema está compuesto por una serie de proteínas y péptidos que reaccionan en cascada, lo que en última instancia determina un amplio espectro de efectos. Existen sistemas renina-angiotensina locales en varios órganos sistémicos capaces de ejercer varios efectos locales. **Los principales componentes del sistema incluyen la renina, la ECA y diversas angiotensinas, entre las cuales la más importante es la angiotensina II (AII). La AII es un agente vasoconstrictor potente que incrementa la resistencia vascular periférica con la finalidad de elevar la presión arterial. Además, la AII estimula la reabsorción de sodio, tanto mediante un mecanismo directo como a través de la estimulación de la síntesis de aldosterona. El papel central del SRAA consiste en preservar la perfusión tisular, sobre todo en caso de hipovolemia.**

La cascada básica involucra la conversión del angiotensinógeno en angiotensina I (AI) mediante la acción de la renina. Este proceso es el paso limitante de la reacción para la totalidad del sistema; en consecuencia, el control de la liberación de renina regula la actividad de todo el sistema renina-angiotensina-aldosterona. **Luego la ECA actúa sobre la AI para producir AII, la que ejerce una amplia variedad de acciones inmediatas y retardadas sobre el sistema vascular y los riñones y estimula la producción de aldosterona en la corteza suprarrenal.** En personas sanas con una ingesta dietaria normal de sodio es posible que el SRAA desempeñe un papel menor en el control cotidiano de la presión arterial. No obstante, el SRAA es activado por diversos estados patológicos. Los estímulos fisiológicos para la secreción de AII son la hipovolemia verdadera y la hipotensión. En ciertas situaciones que son percibidas como un estado de hipovolemia, como la estenosis de la arteria renal, la insuficiencia cardíaca congestiva o la enfermedad hepática avanzada, se observa una activación inapropiada del SRAA que conduce a la hipertensión, la retención inadecuada de sal y agua o ambos.

Angiotensinógeno

El angiotensinógeno es una proteína de 452 aminoácidos y la fuente de todas las angiotensinas (Kageyama y col., 1984). Se forma a partir del preangiotensinógeno y pierde el péptido señal en el momento en que es secretado desde la célula como angiotensinógeno. Este compuesto actúa como un inhibidor de la serina proteasa (serpina) similar a la alfa$_1$-antitripsina y la antitrombina

III, con las que comparte un cierto grado de homología estructural (Carrell y col., 1987). El angiotensinógeno se encuentra presente en el plasma en dos formas: una molécula predominante más pequeña (52 a 60 kD) y una molécula de mayor tamaño (450 a 500 kD), cuya concentración aumenta durante el embarazo y después del tratamiento con estrógenos (Tewksbury y Dart, 1982). Es posible que la forma de mayor tamaño esté compuesta por la molécula más pequeña unida a otras proteínas del plasma. La renina actúa en forma preferencial sobre la molécula de angiotensinógeno más pequeña y es responsable del clivaje de AI de la molécula más grande. La renina tiene una afinidad mucho menor por la forma de mayor tamaño y en este caso también da lugar a la formación de AI.

El angiotensinógeno es sintetizado sobre todo en el hígado, en donde no es almacenado sino directamente segregado después de su producción. El mRNA para el angiotensinógeno se encuentra presente en abundante cantidad en varios tejidos regulados por sistemas renina-angiotensina-locales, incluidos el SNC, el riñón, la glándula suprarrenal, el corazón y los leucocitos (Dzau y col., 1987). La síntesis hepática de angiotensinógeno es estimulada por diversas hormonas, entre ellas los estrógenos y los glucocorticoides. Ciertos estímulos de estrés como la infección o las lesiones tisulares, también se asocian con un aumento de los niveles plasmáticos de angiotensinógeno (Hoj Nielsen y Knudsen, 1987). También existe un mecanismo de control por retroalimentación a través del SRAA en el cual la AII aumenta los niveles plasmásticos de angiotensinógeno y la renina los reduce.

Renina

La renina es una aspartil proteasa de cadena polipeptídica única segregada por las células yuxtaglomerulares de la arteriola aferente. **El riñón es el sitio principal de producción de renina**, aunque es posible detectar mRNA para la renina en varios otros tejidos asociados con sistemas renina-angiotensina locales. La renina es producida a partir de la pre-prorrenina y la secreción incluye renina activa y prorrenina (Atlas y col., 1980). La función de la prorrenina circulante no se conoce con certeza y aparentemente no se transforma en renina activa en la circulación (Sealey y col., 1977). **La acción de la renina es sumamente específica y se limita al clivaje de una sola ligadura, separando AI del angiotensinógeno. Dado que la renina controla el paso limitante de la reacción en el SRAA el control de la actividad de la renina permite regular la actividad del SRAA.** Como se verá a continuación, existen varios mecanismos capaces de afectar la secreción de renina.

Mecanismo de la mácula densa

La región de la mácula densa de la rama gruesa ascendente del asa de Henle se encuentra muy próxima a las células yuxtaglomerulares y afecta la liberación de renina. **La reducción de la oferta tubular distal de sal estimula la secreción de renina y viceversa.** Aunque en un principio se pensó que el sodio era el elemento responsable de esta reacción, en la actualidad se sabe que la señal para la liberación de renina controlada por la mácula densa es la alteración de la concentración tubular de cloro (Lorenz y col., 1990).

Mecanismo barorreceptor

Las células yuxtaglomerulares de la arteriola aferente actúan como sus propios barorreceptores al responder directamente a la elongación de la arteriola aferente (Tobian y col., 1959). **La atenuación de la elongación celular como consecuencia de la hipoperfusión renal conduce a la despolarización de las células yuxtaglomerulares, lo que determina una disminución de la concentración intracelular de calcio y un aumento de la liberación de renina.**

Mecanismo nervioso

Las células yuxtaglomerulares son inervadas por una abundante cantidad de fibras nerviosas simpáticas ß-adrenérgicas. La estimulación de estos nervios ß-adrenérgicos determina un aumento de la secreción de renina (Keeton y Campbell, 1980). La dopamina también estimula la liberación de renina, aunque la cantidad limitada de terminaciones nerviosas dopaminérgicas minimiza la importancia de este mecanismo (Mizoguchi y col., 1983). La estimulación de los nervios renales es responsable del aumento de la liberación de renina asociado con el ejercicio físico y la inclinación del cuerpo.

Mecanismos endocrinos y paracrinos

Existen diversas hormonas locales y sistémicas capaces de afectar la secreción de renina. Entre estas sustancias cabe señalar las prostaglandinas. **Las prostaglandinas E_2 e I_2 (prostaciclina) y el ácido araquidónico exógeno estimulan la secreción de renina** (Franco-Saenz y col., 1980; Whorton y col., 1980). Este efecto de las prostaglandinas es independiente de los otros mecanismos que controlan la liberación de renina. La AII inhibe la liberación de renina mediante un mecanismo de retroalimentación. Otros agentes inhibidores de la liberación de renina incluyen la endotelina, la vasopresina y el péptido natriurético auricular.

Mecanismos intracelulares

Las sustancias que aumentan la actividad de la adenilato ciclasa también incrementan la liberación de renina; estos agentes incluyen agonistas β-adrenérgicos, prostaglandina E_2, prostaglandina I_2, dopamina, histamina y hormona paratiroidea. Este fenómeno se debe a que el cAMP es un segundo mensajero importante en el proceso de liberación de renina. La concentración intracelular de calcio también reviste importancia en el control de la liberación de renina. AII, vasopresina y adenosina inducen un aumento de la concentración intracelular de calcio e inhiben la secreción de renina mediante sus efectos sobre el nivel intracelular de calcio.

Enzima convertidora de la angiotensina

La ECA es una enzima glucoproteica de cadena única que contiene cinc. Esta enzima también se conoce con el nombre de *cininasa II* y es una dipeptidil carboxipeptidasa (Ehlers y Riordan, 1989). La ECA escinde dos aminoácidos del terminal carboxilo de AI para formar AII y, simultáneamente, actúa en el sistema calicreína-cinina inactivando la bradicinina. La ECA se encuentra en una amplia variedad de órganos, en donde se expresa preferentemente en las células endoteliales, epiteliales y neuroepiteliales. En riñones, íleon, duodeno y útero se observa una concentración alta de ECA (Lieberman y Sastre, 1983). **Aunque antiguamente se pensaba que el sitio principal de la actividad de la ECA en el SRAA sistémico eran las células endoteliales pulmonares, en la actualidad se cree que los sitios periféricos desempeñarían un papel semejante.** La mayor parte de la ECA circulante deriva de las células endoteliales y los macrófagos.

La ECA se expresa en diversos tejidos en los que funcionan sistemas renina-angiotensina locales. La ECA renal se localiza en las células endoteliales glomerulares y el ribete en cepillo de los túbulos proximales, en donde podría desempeñar un papel en el clivaje de las proteínas filtradas para facilitar su reabsorción (Danilov y col., 1987). En el interior del SNC esta enzima se encuentra en diversos sitios asociados con el sistema renina-angiotensina local. Se piensa que este sistema renina-angiotensina local del SNC tendría efectos dipsogénicos e hipertensivos además de estimular la secreción de vasopresina (Strittmatter y Snyder, 1987). La ECA suprarrenal se encuentra presente sobre todo en la médula adrenal, en donde estimularía la secreción de catecolaminas (Peach y col., 1971). Esta enzima abunda en los testículos y la próstata, tanto en las células de Leydig como en gotitas citoplasmáticas de los espermatozoides (Pandey y col., 1984; Yotsumoto y col., 1984). En el tracto reproductor femenino la ECA se encuentra presente en los ovocitos foliculares y de la trompa de Falopio (Brentjens y col., 1986); el papel preciso desempeñado por ella en el sistema reproductor no se conoce con certeza. Existen varias hormonas y varios estados patológicos que afectan el nivel y la actividad de esta enzima, cuya actividad se ve estimulada por los corticosteroides y las hormonas tiroideas (Friedland y col., 1978; Smallridge y col., 1983). Como se mencionó con anterioridad, **la ECA no es el paso limitante en la cascada SRAA, de manera que las alteraciones de los niveles séricos de ECA no afectan directamente la actividad del SRAA sistémico (niveles circulantes de AII).**

Además de la ECA existen diversas angiotensinasas que actúan en menor medida en el SRAA. La contribución fisiológica de estas enzimas al funcionamiento del SRAA no es clara. La mayor parte de estas enzimas se encuentran presentes en diversos tejidos corporales, como el renal. Entre estas enzimas pueden mencionarse la aminopeptidasa A y las angiotensinasas A, B y C. Ciertas angiotensinasas inespecíficas son responsables de la hidrolización de la AII y la angiotensina III (AIII), lo que determina la inactivación rápida de estos péptidos.

Angiotensina II

El papel del SRAA en el control de la presión arterial y el volumen extracelular se lleva a cabo a través de la integración de una diversidad de acciones ejercidas por la AII. La vasoconstricción y la liberación de aldosterona tienen lugar en forma inmediata y son efectos de breve duración, lo que sustenta el concepto de que la AII mantiene la perfusión tisular durante la hipovolemia. Otros efectos como el crecimiento vascular y la hipertrofia ventricular se instalan con mayor lentitud y se mantienen durante un período más prolongado (varios días o semanas).

Efectos de la angiotensina II sobre la circulación glomerular

Uno de los efectos más importantes de la AII es la autorregulación del IFG en respuesta a cambios en la perfusión renal. Estas acciones tienen lugar mediante modificaciones de la resistencia vascular y el tono de las células mesangiales. La AII induce un aumento pronunciado de la resistencia arteriolar eferente en presencia de hipoperfusión renal, pero no afecta la resistencia arteriolar aferente salvo que se produzca un incremento de la presión de perfusión renal. El resultado de este aumento desproporcionado de la resistencia arteriolar eferente es un incremento de la presión hidráulica capilar y un aumento resultante de la presión de filtración, lo que contribuye a mantener el IFG en presencia de una reducción de la perfusión renal (Hall y col., 1977). Los inhibidores de la ECA inhiben este efecto y, así, producen una disminución del IFG en casos de estenosis severa de la arteria renal. Este efecto de la AII sobre la circulación glomerular sería mediado por la inducción diferencial de prostaglandinas vasodilatadoras desde los vasos aferentes y eferentes (Hura y Kunau, 1988).

Además de los efectos sobre los vasos glomerulares, la AII induce directamente la contracción de las células mesangiales, lo que determina una disminución del coeficiente de filtración glomerular (Blantz y col., 1976).

Efectos tubulares de la angiotensina II

Los incrementos de la fracción de filtración inducidos por la AII determinan un aumento de la presión oncótica en los vasos posglomerulares. Este fenómeno conduce a un aumento de la reabsorción de líquido en los túbulos proximales. Los receptores para la AII también se encuentran presentes en el ribete en cepillo y las membranas basolaterales de los túbulos proximales, y la producción local de AII en los túbulos proximales es significativa. La concentración de AII en los túbulos proximales es mucho mayor que la concentración plasmática (Seikaly y col., 1990). **El efecto de la AII sobre la reabsorción de sodio es bimodal; las concentraciones fisiológicas de AII estimulan la reabsorción de sodio en los túbulos proximales, mientras que una concentración suprafisiológica de AII inhibe el transporte de sodio** (Harris y Young, 1977).

Efectos medulares

La AII reduce el flujo sanguíneo medular, lo que determina un aumento de la hipertonicidad medular y la concentración urinaria (Arendshorst y Finn, 1977).

Efectos vasculares

La AII produce un aumento de la presión arterial al incrementar la resistencia vascular periférica a través de una acción directa sobre las células musculares lisas vasculares, haciendo que éstas se contraigan. Las arterias de mediano y pequeño calibre son más sensibles a la acción de la AII que los vasos de mayor diámetro. La contracción vascular inducida por la AII se observa sobre todo en riñón, piel, mesenterio, circulación coronaria y cerebro. Los vasos de pulmones y músculos esqueléticos son menos sensibles a la acción de la AII. Además de inducir vasoconstricción, la AII estimula la proliferación de las células musculares lisas vasculares, lo que conduce a una respuesta hipertrófica (Geisterfer y col., 1988).

Efectos suprarrenales

La AII actúa directamente sobre las células de la glomerular suprarrenal para estimular la secreción de aldosterona. Este efecto se lleva a cabo mediante un incremento de la actividad desmolasa y la conversión de corticosterona en aldosterona (Aguilera, 1993). Estos mecanismos incrementan los efectos de la AII sobre la reabsorción de sal a fin de conservar sodio.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona en el SNC

La función del SNC es afectada sobre todo por el sistema renina-angiotensina-local, pero también puede ser afectada por un nivel circulante alto de AII. Los efectos centrales de la AII conducen a un aumento de la presión arterial y de la ingestión de líquido y sal (Sweet y col., 1971; Fitzsimons, 1980). La AII central también conduce a un aumento de secreción de corticotrofina, prolactina, hormona luteinizante, oxitocina y vasopresina (Unger y col., 1988).

Sistema renina-angiotensina-aldosterona gonadal

El SRAA gonadal se encuentra presente en los testículos y los ovarios. La función del SRAA testicular no se conoce con certeza; en los ovarios es posible que el SRAA desempeñe un papel en la maduración de los ovocitos.

Subtipos de receptores para la angiotensina II

La administración de antagonistas de receptores no peptídicos ha probado de manera definitiva la presencia de como mínimo dos subtipos principales de receptores para la angiotensina, que se conocen con los nombres de AT1 y AT2. Ambos receptores son polipéptidos de 360 aminoácidos distribuidos a lo largo de toda la extensión de la membrana celular. Estos receptores son funcionalmente distintos y presentan una homología de secuencias del 30%. El gen del receptor AT1 se localiza en el cromosoma 3, mientras que el gen de los receptores AT2 se localiza en el cromosoma X (Goodfriend y col., 1996). Los receptores AT1 son bloqueados por DuP 753 (losartan) y los receptores AT2 son bloqueados por las tetrahidroimidazopiridinas como el compuesto PD 123177. Los receptores AT1 tienen una mayor afinidad por la AII que por la AIII, mientras que los receptores AT2 se unen a la AII y a la AIII con la misma afinidad. Los receptores AT1 fueron subclasificados en dos isoformas: AT1A y AT1B, aunque las diferencias funcionales entre ambos subtipos no se conocen con certeza.

El receptor AT1A se expresa en hígado, riñones, aorta, útero, glándulas suprarrenales, ovarios, bazo y pulmones, además del hipotálamo. El receptor AT1B se expresa en hipófisis, glándulas suprarrenales, riñones, útero e hígado y no se observa en corazón, cerebro y bazo. En el feto los receptores AT2 se ecuentran presentes en abundante cantidad en glándulas suprarrenales, riñones, hígado, piel, lengua y cerebro. En el adulto estos receptores solo se encuentran presentes en glándulas suprarrenales, útero, ovarios, corazón y algunos núcleos cerebrales.

En los riñones los receptores AT1 se localizan predominantemente en glomérulos e intersticio tubular, mientras que los receptores AT2 se encuentran en los vasos sanguíneos corticales de mayor calibre (Goldfarb y col., 1994).

Casi todos los efectos vasculares de la AII, incluidas vasoconstricción, liberación de aldosterona y estimulación β-adrenérgica, son mediados por los receptores AT1 (Timmermans y col., 1992). **El descubrimiento de antagonistas de los receptores AT1 (p. ej., losartan) permitió el desarrollo de una nueva clase de fármacos y una herramienta eficaz para el bloqueo del SRAA en diversos estados patológicos, incluida la hipertensión, y para la regulación de las respuestas al daño cardíaco y renal provocados por la enfermedad.**

La función de los receptores AT2 no se ha definido con claridad, pero es posible que estos receptores actúen en forma antagónica con respecto a los receptores AT1, sobre todo en el aparato cardiovascular, en donde ejercen acciones antiproliferativas, antihipertróficas y proapoptóticas (Horiuchi y col., 1999). También se piensa que los receptores AT2 desempeñarían un papel crucial durante el crecimiento y el desarrollo gestacionales, sobre todo si se tiene en cuenta la amplia distribución de estos receptores en la mayor parte de los tejidos corporales durante el período fetal. En el adulto, estos receptores pueden expresarse nuevamente en respuesta a daño vascular o inflamación (Horiuchi y col., 1999).

El mecanismo de transducción de señales desencadenado por la unión de AII a los receptores AT1 ha sido debidamente descrito; sin embargo, el mecanismo de transducción de señales para los receptores AT2 aún no se conoce. La unión de AII a los receptores AT1 conduce a la disociación de subunidades de una proteína fijadora de nucleótidos guanina, la que activa a la fosfolipasa C para generar diacilglicerol e inositol trifosfato. El inositol trifosfato libera calcio desde el retículo endoplasmático, y la AII también aumenta el ingreso de calcio a través de la

membrana celular. El calcio intracelular y el diacilglicerol activan la proteína cinasa C y otras enzimas que fosforilan proteínas y, en última instancia, regulan la función celular específica inducida por la AII (Goodfriend y col., 1996).

Otras angiotensinas

El péptido madre de la familia de la angiotensina es representado por el decapéptido AI. Dentro del SRAA se forman otros péptidos diversos, algunos de los cuales ejercen una actividad débil en comparación con la AII y otros ejercen efectos indeterminados. Como lo mencionamos antes, la AII (también denominada angiotensina 1-8) es el principal péptido activo del SRAA; es un octapéptido derivado del clivaje de la histidina y leucina terminales del carboxilo terminal de AI. La AIII (o angiotensina 2-8) es similar a la AII pero carece del aminoácido aspartil en el extremo amino de la cadena polipeptídica. La AIII puede formarse a partir de AII o provenir directamente de AI. La angiotensina 1-7 carece de los tres aminoácidos en el extremo carboxílico de AI y ejerce una actividad indeterminada en el receptor. La AIV es un hexapéptido desprovisto de los dos aminoácidos terminales en ambos extremos de la cadena polipeptídica de AI (Goodfriend y col., 1996).

Las acciones de la angiotensina 1-7 han sido bien establecidas. Este péptido derivaría directamente de la AI por la acción de una enzima diferente de la ECA denominada neprilisina. De esta forma, los inhibidores de la ECA inducen un aumento de los niveles circulantes de angiotensina 1-7. La angiotensina 1-7 tiene efectos opuestos a los de la AII dado que produce vasodilatación y natriuresis, y también ejerce acciones antiproliferativas sobre las células musculares lisas vasculares (Chapell y Ferrario, 1999).

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN RENOVASCULAR

Los estudios experimentales clásicos acerca de la HRV fueron realizados por Goldblatt y col. (1934), quienes demostraron que en los perros es posible inducir hipertensión mediante el pinzamiento de la arteria renal. Se describieron dos modelos de hipertensión de Goldblatt experimental: el modelo con dos riñones y un clip (2R,1C), en el cual se coloca un clip en una arteria renal sin modificar el riñón contralateral normal, y el modelo con un riñón y un clip (1R,1C), en el cual se coloca un clip en una arteria renal y se extirpa el riñón contralateral. Si bien ambos modelos se asocian con HRV, la evolución y los mecanismos fisiopatológicos de la hipertensión difieren. Estos modelos resultaron fundamentales para comprender cabalmente el mecanismo y la evolución de la HRV en el ser humano.

Modelo con dos riñones y un clip

En el modelo con dos riñones y un clip se coloca un clip en una arteria renal, lo que conduce a la isquemia del riñón clipado. En este caso el SRAA es activado como consecuencia de la hipoperfusión renal, lo que determina una vasoconstricción generalizada con hipertensión sistémica. Esta situación también estimula a la corteza adrenal, lo que conduce a un hiperaldosteronismo secundario y promueve la retención de sodio por el riñón estenosado. Estos mecanismos representan la fase temprana de la HRV y son mediados en su totalidad por un aumento del nivel circulante de AII. El riñón contralateral normal se encuentra sometido a una presión de perfusión superior a la normal y responde a esta situación con una supresión de la secreción de renina y una natriuresis "de presión", lo que conduce a la excreción de niveles de sodio y agua más altos que los normales. El nivel de renina en la vena renal (RVR) del riñón normal es igual al nivel arterial, lo que indica la ausencia de secreción renal de renina. De esta manera, ambos riñones ejercen acciones antagónicas entre sí dado que el riñón normal impide que la presión arterial sistémica y el contenido de sodio corporal alcancen un nivel suficientemente alto como para suprimir la liberación de renina desde el riñón estenótico.

En resumen, el modelo con dos riñones y un clip se caracteriza por una liberación unilateral de renina por el riñón isquémico acompañada de una supresión contralateral de la liberación de renina por el riñón normal, retención de sodio por el riñón isquémico y excreción de sodio por el riñón contralateral; euvolemia e hipertensión dependiente de la vasoconstricción inducida por la AII. En consecuencia, la eliminación del clip arterial en el riñón isquémico y la administración de inhibidores de la ECA o de antagonistas de la AII conducen a un descenso pronunciado de la presión arterial.

Modelo con un riñón y un clip

En el modelo con un riñón y un clip se coloca un clip en una arteria renal y se extirpa el riñón contralateral. El único riñón isquémico segrega renina, lo que activa el SRAA y conduce a una hipertensión sistémica. La ausencia del riñón contralateral normal impide que se produzca natriuresis por presión y el riñón estenosado conserva ávidamente sodio y agua produciendo una expansión del volumen. El aumento de la presión arterial, la retención de sodio y la expansión del volumen suprimen en forma gradual la liberación de renina por parte del riñón isquémico. Por lo tanto, si bien el mecanismo *generador* de la hipertensión es similar en ambos modelos, **en el modelo con un riñón y un clip la hipertensión se *mantiene*, sobre todo, por el exceso de líquido y sodio con niveles circulantes normales de AII. En este caso los inhibidores de la ECA o los antagonistas de la AII no producen un descenso pronunciado de la presión arterial. En presencia de una depleción de sodio la hipertensión vuelve a tornarse dependiente de la AII y responde en forma inequívoca a la inhibición de la ECA.**

Además, ambos modelos no permanecen estáticos sino que atraviesan una fase aguda, una fase de transición y por último una fase crónica (cuadro 7-3). En los casos de hipertensión asociada con el modelo de dos riñones y un clip, después de transcurridos varios días o semanas se llega a una fase crónica en la que la eliminación del

Cuadro 7-3. *Fases de la hipertensión renovascular experimental*

Fase aguda
Dependencia de la renina
Fase de transición
Retención progresiva de agua y sodio
Instalación gradual de hiperaldosteronismo secundario
Sed
Supresión progresiva de la secreción de renina
Declinación progresiva de la natriuresis contralateral
Fase crónica
Expansión del volumen
Supresión de la secreción de renina
Vasoconstricción sistémica
Aumento de la sensibilidad a la angiotensina II
Aumento de la secreción de vasopresina
Aumento de la actividad simpática
Alteraciones estructurales de las paredes vasculares
Desarrollo de nefrosclerosis contralateral

clip en el riñón estenótico no se acompaña de la normalización de la presión arterial. En la fase crónica, el aumento de la presión de perfusión y los niveles altos de AII determinaron lesiones arteriolares significativas en el riñón contralateral. En esta situación la función excretora (natriuresis) del riñón contralateral declina, lo que determina la expansión del volumen extracelular, la disminución del nivel circulante de AII y la instalación gradual de un tipo de hipertensión "dependiente del volumen". La inhibición de la ECA o la extirpación del riñón estenótico no normaliza la presión arterial en esta fase de la enfermedad salvo que se instituya una depleción de sodio. En la fase crónica la vasoconstricción sistémica sigue desempeñando un papel contribuyente y existe un estado de aumento de sensibilidad a la AII, un incremento de la secreción de vasopresina y un aumento de la actividad nerviosa simpática.

CORRELATOS HUMANOS DE LA HIPERTENSIÓN RENOVASCULAR EXPERIMENTAL

En los casos de HRV humana la situación no es tan simple como en los modelos experimentales, si bien **muchos casos de estenosis arterial renal unilateral se asemejan al modelo con dos riñones y un clip**. En estos casos puede observarse una serie de procesos similares en los que la activación del SRAA conduce a un estado de hipertensión e hiperaldosteronismo secundario, a veces asociado con hipopotasemia. **La eliminación del daño producido por la estenosis, mediante revascularización o nefrectomía, se asocia con una mayor probabilidad de mejoría de la hipertensión si estos procedimientos se realizan antes de la instalación de una fase crónica, en la cual la lesión parenquimatosa del riñón contralateral mantiene la elevación de la presión arterial.**

La estenosis arterial renal bilateral humana no se corresponde exactamente con ninguno de los dos modelos experimentales descritos antes sino que representa una situación mixta con algunos elementos comunes a ambos modelos. En esta situación es posible observar una respuesta beneficiosa de la presión arterial mediante la inhibición de la ECA, lo que indica una actividad excesiva del SRAA, y también hay evidencia de una expansión del volumen con frecuente edema pulmonar y diuresis después de la revascularización. Si bien existen diversos motivos que explican este cuadro mixto, es importante el desarrollo asimétrico de la estenosis arterial renal, la que comienza con una enfermedad unilateral y progresa hacia una estenosis bilateral. También es posible que se produzcan lesiones parenquimatosas renales indeterminadas en el riñón contralateral normal antes de que se instale la estenosis bilateral. Luego la sobrecarga líquida puede exacerbarse por la instalación de la enfermedad bilateral.

El modelo con un riñón y un clip se asemeja clínicamente a la estenosis de un riñón único funcionante, a una estenosis arterial renal unilateral con lesión parenquimatosa del riñón contralateral (nefrosclerosis o ateroembolias) y a la estenosis arterial renal en el riñón trasplantado.

FISIOPATOLOGÍA DE LA NEFROPATÍA ISQUÉMICA

Además de provocar HRV, la estenosis arterial renal también se asocia con un deterioro de la función renal conocido con el nombre de *nefropatía isquémica* (NI). Este trastorno representa un síndrome clínico resultante de diversos mecanismos fisiopatológicos que difiere de la HRV y puede tener lugar en ausencia de una elevación de la presión arterial.

La NI es consecuencia de la hipoperfusión crónica de la totalidad de la masa renal funcionante. Este fenómeno se produce en el contexto de una estenosis severa bilateral o de la estenosis de un riñón funcional o anatómicamente único. La fisiopatología de la lesión renal secundaria a la isquemia crónica no es bien entendida. Esta lesión no consiste meramente en la muerte celular secundaria a la falta de oxígeno y nutrientes dado que la demanda renal de oxígeno nunca supera la oferta. Los estudios experimentales destinados a evaluar los efectos de la isquemia renal aguda no sustentan el mecanismo de la lesión isquémica crónica. Para que se produzca una lesión isquémica es necesario que la reducción del flujo sanguíneo renal exceda la capacidad compensatoria de los riñones. Los mecanismos de autorregulación renal son insuficientes para mantener el IFG en el momento en que la presión de perfusión renal disminuye por debajo de 70-80 mm Hg. Este fenómeno se produce cuando el diámetro luminal de la arteria renal disminuye en más del 70% respecto del calibre original. En este momento la estenosis se torna significativa desde el punto de vista hemodinámico, lo que determina un deterioro gradual del IFG con un aumento asociado del nivel sérico de creatinina (fig. 7-7).

La reducción del flujo sanguíneo renal por debajo de un valor crítico conduce a la NI sin afectar la viabilidad renal dado que el flujo sanguíneo renal es varias veces mayor que el flujo sanguíneo a otros órganos como el hígado o el corazón. Este caudal de sangre

cubre con creces las demandas renales de oxígeno, pero es necesario para impulsar la filtración glomerular. Se estima que el riñón requiere solo alrededor del 10% del caudal de sangre que recibe para cubrir sus demandas de oxígeno. En condiciones de isquemia crónica se observa el desarrollo de una circulación colateral renal desde los lechos vasculares suprarrenal, lumbar y ureteral capaz de sustentar la viabilidad renal incluso en casos de oclusión completa de la arteria renal.

La reducción del flujo sanguíneo renal activa el SRAA para aumentar la producción de angiotensina II, la que mantiene la presión hidrostática de los capilares glomerulares (y el IFG) mediante la vasoconstricción de la arteriola eferente. La reducción del flujo sanguíneo renal también conduce a una redistribución de la sangre en el interior del riñón y a una disminución del flujo sanguíneo cortical para prevenir la anoxia medular.

Los mecanismos celulares responsables de la disminución del tamaño renal y la NI no son bien comprendidos; existen varios posibles, incluidos los mediadores vasculares (endotelina, tromboxano, prostaciclina y óxido nítrico), la acumulación de calcio o la depleción de ATP en las células isquémicas, la producción de radicales oxigenados libres o la ruptura de la polaridad de la membrana celular (Textor, 1994). El papel preciso desempeñado por cada uno de estos mecanismos no está bien definido. La acción de ciclos repetitivos de hipoperfusión puede determinar que la lesión renal continúe antes de que la reparación se complete, mientras que una alteración de los procesos de reparación celular podría interferir con la recuperación entre estos episodios (Textor, 1996). Tampoco se sabe en qué momento estas alteraciones se vuelven irreversibles después de la eliminación de la estenosis arterial ni se conocen los mecanismos de esta evolución.

Aunque los procesos exactos de la lesión isquémica renal crónica no son claros, los cambios estructurales resultantes en el interior del riñón con isquemia crónica sí han sido bien establecidos. En general predominan las alteraciones tubulares en la forma de necrosis y atrofia tubulares sectoriales. Los glomérulos disminuyen de tamaño con retracción del ovillo glomerular y engrosamiento de la cápsula de Bowman. También se han visto áreas de esclerosis glomerular localizada o generalizada. La hipercelularidad del aparato yuxtaglomerular es un hallazgo frecuente. Los vasos sanguíneos muestran los efectos de diversos trastornos coexistentes, como hipertensión esencial, diabetes y hiperlipidemia, con aumento de espesor de las paredes arteriolares y hialinosis arteriolar. A menudo se observan microembolias por colesterol (cristales de colesterol en forma de agujas que presentan un aspecto birrefringente en los cortes congelados y se disuelven con los solventes utilizados en la preparación de los cortes permanentes dejando espacios vacíos en forma de hendiduras) en el interior de la vasculatura renal y este hallazgo por lo general se asocia con un pronóstico más desfavorable (Krishnamurthi y col., 1999).

Ateroembolia (embolias por colesterol)

La embolia por colesterol se observa con mayor frecuencia en pacientes mayores hipertensos siendo la

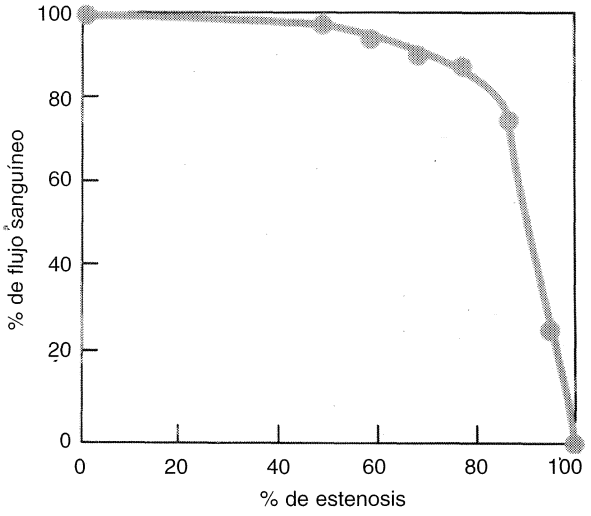


Fig. 7-7. Relación entre la estenosis arterial renal y el flujo sanguíneo renal.

aterosclerosis obliterante de la aorta abdominal la causa subyacente más frecuente, y contribuyen de manera significativa a la disfunción renal en los casos de NI (Vidt y col., 1989). **Si bien la ateroembolia puede manifestarse en forma espontánea, por lo general se observa después de una manipulación de la aorta durante una intervención quirúrgica, un estudio arteriográfico o la administración de agentes trombolíticos.** En una revisión de 221 casos de embolias por colesterol se observó que el 69% de estos casos fueron espontáneos y se identificó un episodio desencadenante de la embolia en el 31% restante. La presencia de manifestaciones renales se documentó en un 50% de los casos y la tasa de mortalidad fue del 81% (Fine y col., 1987).

Los fragmentos ateromatosos alojados en los vasos sanguíneos son sumamente trombogénicos, lo que determina la oclusión de los vasos sanguíneos afectados, y también provocan una reacción inflamatoria y fibrótica. Los cristales de colesterol pueden identificarse mediante el examen histológico del vaso durante un período de hasta 9 meses después del episodio embólico. El diagnóstico de ateroembolia se lleva a cabo mediante el examen de muestras de biopsia del tejido afectado, por lo general piel, músculo o riñón.

Los órganos afectados con mayor frecuencia por las embolias por colesterol son riñones, bazo, páncreas y tracto gastrointestinal. No obstante, el trastorno puede afectar virtualmente a todos los órganos del cuerpo y conducir a una falla multiorgánica. Las manifestaciones cutáneas representan las manifestaciones extrarrenales más frecuentes y adoptan la forma de livedo reticularis (coloración azulada de la piel de las extremidades inferiores con un aspecto reticular), cianosis o gangrena digitales, ulceraciones o nódulos subcutáneos. Pueden producirse embolias retinianas (placas de Hollenhorst) asociadas con síntomas visuales o clínicamente silenciosas.

El trastorno renal adopta la forma de un deterioro funcional renal, por lo general después de un episodio desencadenante. La declinación de la función renal puede ser leve o evolucionar rápidamente hacia una

insuficiencia renal aguda. Si bien después del episodio embólico se observa una mejoría gradual de la función renal, los episodios recurrentes en el transcurso del tiempo conducen a un deterioro funcional renal progresivo (Siemons y col., 1987). Estos pacientes en general no presentan síntomas de compromiso renal, no obstante a veces se manifiesta hipertensión en un paciente previamente normotenso o se agrava una hipertensión preexistente.

Un enfoque preventivo de la ateroembolia exige evitar toda manipulación innecesaria o brusca de los vasos ateroscleróticos así como la anticoagulación prolongada en pacientes de riesgo de ateroembolia. **El tratamiento de la embolia por colesterol es el de apoyo, con eliminación del traumatismo desencadenante, interrupción de la anticoagulación, control de la hipertensión e instauración de un tratamiento de reemplazo renal según necesidad.** El reconocimiento creciente de este trastorno ha conducido a un diagnóstico más temprano y a la instauración rápida de un tratamiento de apoyo agresivo con una disminución resultante de la mortalidad asociada. En un estudio del apoyo multisistémico intensivo en 67 pacientes efectuado en 1999 se comunicó una tasa de mortalidad de solo un 16%, no obstante un 32% de los sobrevivientes debieron ser tratados con diálisis durante un período prolongado (Belenfant y col., 1999).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA HIPERTENSIÓN RENOVASCULAR

Aunque la HRV representa la causa corregible más frecuente de hipertensión secundaria (con excepción de la hipertensión secundaria al uso de anticonceptivos orales), es probable que su prevalencia sea menor al 1% entre los pacientes con hipertensión leve a moderada (Lewin y col., 1985). Por este motivo, antes de someter al paciente a numerosos procedimientos diagnósticos potencialmente invasivos y onerosos se requiere un índice de sospecha clínica suficientemente elevado para evitar estudios de diagnóstico innecesarios en pacientes con una hipertensión esencial. Los pacientes con una estenosis de la arteria renal también pueden presentarse con un deterioro renal (NI) independientemente de la presencia o la ausencia de HRV.

Indicios clínicos

La HRV generalmente no se asocia con síntomas significativos, salvo por el dolor lumbar debido a infarto segmentario o disección arterial y un cuadro de síntomas inespecíficos generalizados en casos de arteritis de Takayasu. No obstante ello, la evolución clínica de la hipertensión puede sugerir una causa renovascular.

La edad en el momento de la presentación puede ser un indicio diagnóstico. Una hipertensión que se instala antes de los 30 o después de los 55 años se asocia más a menudo con una enfermedad renovascular, por lo general una DF en los pacientes más jóvenes y una aterosclerosis obliterante en los pacientes mayores de 55 años. En el Cooperative Study for Renovascular Hypertension ("Estudio Cooperativo para la Hipertensión renovascular") la edad promedio en el momento de la instalación de la hipertensión esencial fue de 35 años; en el caso de la hipertensión secundaria a la DF la edad promedio de la instalación fue de 33 años y en los casos de estenosis arterial renal aterosclerótica la edad promedio de instalación de la hipertensión fue de 46 años (Maxwell y col., 1972).

Los antecedentes familiares de hipertensión sugieren el diagnóstico de hipertensión esencial, aunque se conocen casos de enfermedad fibromuscular familiar de las arterias renales, sobre todo en mujeres (Major y col., 1977; Pannier-Moreau y col., 1997).

La hipertensión de instalación brusca y de duración más breve generalmente se asocia con HRV y posiblemente con una mayor probabilidad de curación después del tratamiento.

Una hipertensión difícil de controlar con dos o tres fármacos antihipertensivos más probablemente se asocie con enfermedad renovascular. El aumento brusco de la severidad o de la dificultad para controlar una hipertensión previamente leve o fácil de controlar también orienta hacia el desarrollo de una HRV superpuesta a la hipertensión esencial preexistente.

La hipertensión maligna acelerada y las crisis hipertensivas se asocian más frecuentemente con una enfermedad renovascular que con la hipertensión esencial (Simon y col., 1972).

La hipertensión asociada con episodios de edema pulmonar, evidencias de enfermedad aterosclerótica generalizada o deterioro gradual de la función renal también debe orientar hacia la posibilidad de una HRV.

El tabaquismo es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad aterosclerótica. En un estudio retrospectivo en el que se compararon pacientes con una HRV documentada con pacientes que tenían hipertensión esencial se observó que un 88% de los pacientes con estenosis arterial renal aterosclerótica eran fumadores, frente a un 42% de los pacientes con hipertensión esencial. Entre los pacientes con DF también se observó una mayor incidencia de tabaquismo (71%) (Nicholson y col., 1983).

Los hallazgos sugestivos de HRV durante el examen físico incluyen hipertensión severa, presencia de un soplo abdominal superior o epigástrico (con un componente sistólico y un componente diastólico), retinopatía hipertensiva severa (grado III o IV) y evidencias de aterosclerosis generalizada.

Estudios de laboratorio

La presencia de *proteinuria* leve es un hallazgo frecuente en pacientes con HRV, pero también se han descrito casos de proteinuria dentro del rango nefrótico asociada con HRV (Kumar y Shapiro, 1980; Chen y col., 1995) que revirtió después de la revascularización renal (Zimbler y col., 1987). La proteinuria también puede ser causada por enfermedades coexistentes, como diabetes o glomeruloesclerosis.

La **uremia** en presencia de una aterosclerosis generalizada con hipertensión asociada o sin ella sugiere firmemente una causa arterial renal.

La **hipopotasemia** (nivel sérico de potasio < 3,4 mEq/L), sobre todo en ausencia de un tratamiento con diuréticos, sugiere firmemente una HRV con hiperaldosteronismo secundario. En el Cooperative Study for Renovascular Hypertension, un 16% de los pacientes con HRV presentó hipopotasemia (Maxwell y col., 1972).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA NEFROPATÍA ISQUÉMICA

Consideraciones epidemiológicas

Los estudios epidemiológicos indican que la enfermedad arterial renal aterosclerótica (EARA) es relativamente frecuente en pacientes con una aterosclerosis obliterante generalizada independientemente de la presencia o la ausencia de HRV. Estos estudios implicaron arteriografías renales de pacientes con aneurisma aórtico abdominal, enfermedad obstructiva de la aorta o enfermedad obstructiva de las extremidades inferiores comprobadas. En estos pacientes la incidencia de EARA varió entre el 31 y el 61%, siendo la EARA de severidad significativa (> 50%) en el 14 a 42% de los casos (cuadro 7-4). En un estudio detallado efectuado por Olin y col. (1990) se documentó la presencia de EARA significativa en 41 de 108 pacientes (38%) con un aneurisma aórtico abdominal, en 7 de 21 pacientes (33%) con enfermedad obstructiva aórtica y en 74 de 189 pacientes (39%) con una enfermedad obstructiva de las extremidades inferiores.

En otros estudios se evaluó la presencia de EARA en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria mediante la realización de una aortografía abdominal en el momento de la angiografía coronaria. Vetrovec (1989) documentó EARA significativa (> 50%) en 22 de 76 pacientes (29%) con enfermedad de la arteria coronaria. En un estudio de mucha mayor envergadura, Harding (1992) documentó EARA significativa (> 50%) en 164 de 817 pacientes (20%) con enfermedad arterial coronaria. En este último estudio, la prevalencia de EARA significativa fue mayor en los pacientes con enfermedad de la arteria coronaria más severa; se documentó EARA significativa en un 29% de los pacientes con enfermedad de tres vasos y en un 39% de pacientes con compromiso del tronco de la izquierda.

En otro estudio se mostró un aumento de la prevalencia de EARA en pacientes con diabetes mellitus. Sawicki y col. (1991) evaluaron 5.194 protocolos de autopsia consecutivos de pacientes que fallecieron entre 1980 y 1988. Se documentó EARA significativa (> 50%) en un 4,3% de los pacientes; todos estos pacientes salvo uno tenían una diabetes mellitus de tipo II. Se observó la presencia de EARA bilateral en un 30% de los pacientes no diabéticos con EARA y en un 43% de los pacientes diabéticos con EARA. Estos datos sugieren que la presencia de diabetes de tipo II aumenta el riesgo de EARA y que en estos pacientes este último trastorno afecta con mayor frecuencia ambos riñones.

Estos estudios demuestran que **la EARA afecta con mayor frecuencia a pacientes con una aterosclerosis generalizada, sobre todo pacientes con enfermedad vascular periférica o enfermedad de la arteria coronaria. Aunque la hipertensión también es un hallazgo frecuente en este grupo de pacientes de edad más avanzada con EARA, es mucho más probable que la hipertensión sea idiopática (esencial) que de origen renovascular. En consecuencia, la prevalencia de una EARA anatómica es mucho mayor que la de la HRV aterosclerótica.**

Detección sistemática y diagnóstico

La detección sistemática (screening) de pacientes en busca de EARA se basa parcialmente en un estudio temprano realizado por Gifford y col. (1965). Estos investigadores observaron que en 53 de 75 (71%) pacientes de edad avanzada con atrofia renal unilateral, la atrofia se debía a una enfermedad arterial renal aterosclerótica estenosante. Otro hallazgo de igual importancia consistió en que 22 de estos 53 (42%) pacientes también presentaban una enfermedad arterial renal aterosclerótica insospechada en el riñón contralateral de tamaño normal. Con ulterioridad Lawrie y col. (1980) llevaron a cabo la revisión de 40 pacientes con atrofia renal secundaria a una obstrucción arterial total y observaron la presencia de EARA contralateral en 31 casos (78%). **Estas observaciones resaltan la alta incidencia de enfermedad arterial renal, a menudo bilateral, en pacientes con una aterosclerosis generalizada y una disminución del tamaño renal. El hallazgo adicional de uremia (aun cuando sea de escasa magnitud) en este contexto aumenta la probabilidad de una enfermedad obstructiva subyacente en un vaso sanguíneo de gran calibre.**

Harding y col. (1992) evaluaron las variables clínicas asociadas con la EARA en un estudio de 1.235 pacientes

Cuadro 7-4. *Prevalencia de la estenosis arterial renal aterosclerótica en pacientes con enfermedad vascular periférica*

Estudio	*Pacientes (N)*	*N con EARA <50%*	*N con EARA >50%*
Choudhri y col., 1990	100	17 (17%)	42 (42%)
Wilms y col., 1990	100	ND	22 (22%)
Olin y col., 1990	318	71 (22%)	122 (38%)
Salmon y Brown, 1990	374	64 (17%)	52 (14%)
Swartbol y col., 1992	450	117 (26%)	104 (23%)
Valentine y col., 1993	98	36 (37%)	24 (24%)
Missouris y col., 1994	127	22 (17%)	35 (28%)

EARA, estenosis arterial renal aterosclerótica; ND, no disponible.

sometidos simultáneamente a un procedimiento de cateterismo cardíaco y una aortografía abdominal. **Un análisis multivariado de regresión logística permitió identificar los cinco factores de riesgo siguientes asociados con un alto valor predictivo de EARA significativa: mayor edad, enfermedad de la arteria coronaria, antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, sexo femenino y enfermedad vascular periférica.** Un análisis univariado de regresión logística reveló que **la presencia de un nivel sérico alto de creatinina también se asocia con un riesgo aumentado de EARA. La hipertensión no resultó ser un parámetro útil para identificar pacientes con EARA.**

Otro indicio clínico importante de la presencia de EARA significativa es el desarrollo de una uremia progresiva después del control médico de la presión arterial en pacientes con hipertensión significativa. Este hallazgo sugiere firmemente la presencia de una función renal dependiente de la perfusión debido a una obstrucción significativa subyacente de la arteria renal (Textor y col., 1983). Además de reducir el flujo a través de una arteria renal estenosada al disminuir la presión arterial sistémica, en este grupo de pacientes los fármacos antihipertensivos pueden interferir con la función renal a través de otros mecanismos. Los bloqueantes β-adrenérgicos reducen el volumen minuto cardíaco, lo que puede conducir a una disminución del flujo plasmático renal efectivo y el IFG. **Los inhibidores de la ECA pueden contribuir al deterioro funcional renal al suprimir el tono vasoconstrictor de la arteriola eferente renal** (Hricik y col., 1983).

Por último, **la presencia de enfermedad arterial renal aterosclerótica debe sospecharse en pacientes de edad avanzada con una insuficiencia renal sin causa aparente.** Corradi y col. (1993) obtuvieron arteriografías renales en 51 pacientes consecutivos que presentaran los siguientes criterios: edad mayor de 60 años, clearance de creatinina inferior a 50 mL/min, ausencia de abuso de analgésicos, proteinuria menor de 1 g/día, presencia de signos clínicos de aterosclerosis generalizada y ausencia de hallazgos bioquímicos o radiológicos indicadores de glomerulopatía, nefropatía diabética, enfermedad poliquística, nefropatía obstructiva o pielonefritis. Los estudios angiográficos revelaron estenosis arterial renal significativa en 29 casos (56,8%), la estenosis arterial renal era bilateral en 10 pacientes (19,6%) y unilateral en 19 casos (37,2%).

Estos estudios indican que el screening clínico para la identificación de enfermedad arterial renal aterosclerótica se encuentra indicado en los pacientes de edad relativamente avanzada asociados con uno o más de los siguientes factores: 1) evidencias de aterosclerosis generalizada, 2) disminución del tamaño de uno o ambos riñones, 3) insuficiencia renal, aun cuando sea leve, particularmente en pacientes sin causa aparente, 4) la instalación de una uremia progresiva después de la normalización de la presión arterial con fármacos antihipertensivos, 5) enfermedad de la arteria coronaria, 6) antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva o 7) enfermedad vascular periférica. Cabe señalar que **la enfermedad arterial renal aterosclerótica puede asociarse o no con una hipertensión significativa y que la presencia o la ausencia de hipertensión no debe influir en la decisión de evaluar al paciente por una posible EARA.**

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Se dispone de diversos estudios no invasivos para el diagnóstico de una estenosis de la arteria renal. La mayoría de estos estudios se ha concebido para pacientes hipertensos con la finalidad de identificar el subgrupo que padece hipertensión renovascular. Entre los estudios disponibles cabe mencionar la urografía intravenosa de secuencia rápida, la ecografía, los métodos para determinar la actividad de la renina periférica, la prueba con captopril y los estudios renales con radionúclidos (con inhibición de la ECA y sin ella). En los últimos años se ha desarrollado una gran variedad de estudios no invasivos que en gran medida reemplazan a los procedimientos mencionados antes; esta panoplia de estudios comprende la ecografía dúplex (ED), la angiorresonancia magnética (ARM) y la angiotomografía computarizada (ATC). Estos estudios suministran exclusivamente información anatómica y no aportan información funcional. **No obstante, el diagnóstico definitivo de estenosis arterial renal se basa en la documentación de la lesión por medio de un estudio angiográfico de la aorta y los vasos renales, el cual continúa siendo el "patrón oro" con el que se comparan todas las otras modalidades diagnósticas disponibles.**

Los indicios clínicos mencionados antes permiten identificar el paciente que debe ser evaluado por la posible presencia de una estenosis de la arteria renal. La evaluación diagnóstica de pacientes en quienes se sospecha una HRV difiere de la de pacientes en quienes el cuadro de presentación sugiere una NI. **En el caso de pacientes con una presunta HRV puede recurrirse a una diversidad de estudios para el diagnóstico funcional de HRV. Estos estudios (actividad de la renina plasmática [ARP], prueba del captopril, renografía con captopril y las pruebas para evaluar la RVR) permiten identificar una hiperactividad del SRAA, pero no aportan información anatómica relacionada con la lesión arterial subyacente.** La renografía con captopril y los métodos para determinar la RVR también permiten identificar el riñón isquémico. La información anatómica relacionada con la lesión arterial guía las decisiones terapéuticas y puede obtenerse mediante la angiografía intraarterial, procedimiento que sigue siendo el estudio diagnóstico definitivo y el "patrón oro" con el cual se comparan todas las otras modalidades diagnósticas disponibles. **En los casos en los que la sospecha clínica de HRV no es confirmada por los estudios funcionales puede recurrirse a una diversidad de estudios anatómicos no invasivos (ED, ARM y ATC helicoidal) antes de realizar una angiografía.**

La fisiopatología de la HRV difiere de la de la NI. La evaluación diagnóstica de pacientes con una presunta NI es limitada por la falta de pruebas funcionales y la imposibilidad de establecer en forma concluyente que la disfunción renal es consecuencia de una lesión anatómica

de la arteria renal. Los estudios anatómicos no invasivos se utilizan para confirmar la sospecha clínica de una estenosis arterial renal, la que se diagnostica en forma definitiva mediante la angiografía intraarterial. La estabilización o la mejoría de la función renal después de la revascularización es la prueba final de que la causa de la disfunción era la lesión arterial (siempre que la lesión isquémica renal no se haya tornado irreversible).

Urografía intravenosa

Antes del advenimiento de métodos más adecuados se utilizaba una modificación de la urografía intravenosa estándar, conocida con los nombres de urografía hipertensiva, de secuencias rápidas o de secuencias por minuto, para identificar pacientes con una HRV. Este procedimiento consiste en la obtención de una serie de radiografías rápidas durante los primeros minutos después de la inyección del medio de contraste sin aplicar compresión abdominal. Existen varios hallazgos que sugieren una HRV, entre ellos la aparición retardada de material de contraste en los cálices del riñón afectado (el hallazgo más importante), una discrepancia del tamaño de ambos riñones de más de 1,5 cm (el hallazgo más frecuente), la hiperconcentración retardada del material de contraste en un sistema colector no obstruido y la presencia de una muesca en el sistema pielocalicial provocada por la circulación colateral.

La urografía con secuencias rápidas tiene numerosas desventajas; una de las más importantes consiste en la necesidad de comparar un riñón estenótico con un riñón contralateral normal, lo que resta utilidad al estudio en presencia de una estenosis arterial renal bilateral que impida esta comparación. Además, existen numerosas afecciones médicas o malformaciones congénitas renales que pueden presentar un cuadro radiológico semejante. **Las bajas tasas de sensibilidad y especificidad de la urografía de secuencia rápida y el advenimiento de muchos otros estudios diagnósticos más sensibles han determinado que este método sea abandonado para el diagnóstico de enfermedad renovascular.**

Actividad de la renina en el plasma periférico

La determinación de la ARP periférica es una prueba funcional concebida para identificar una actividad excesiva del SRAA que, si bien en un primer momento se desarrolló como prueba de screening para la detección de la HRV, no aporta información anatómica y no reviste utilidad para el diagnóstico de NI. Para que los resultados de esta prueba sean válidos se debe interrumpir toda medicación antihipertensiva durante 2 semanas y la ARP debe corregirse según la ingesta de sodio. La muestra de sangre debe recolectarse a mediodía después de la ambulación del pacientes durante 4 horas. La prueba estandarizada en la forma mencionada antes presenta tasas de sensibilidad y especificidad del 80 y el 84%, respectivamente (Pickering y col., 1984).

Ciertas limitaciones de esta prueba han restringido su empleo generalizado. Un 16% de los pacientes con hipertensión esencial presentan un aumento de la ARP, mientras que casi el 20% de los pacientes con HRV tienen un nivel de renina plasmático normal (Brunner y col., 1972). Además, la interrupción de toda la medicación antihipertensiva en pacientes con una hipertensión severa y a menudo potencialmente fatal por lo general es impracticable.

Prueba del captopril

La medición de la ARP periférica antes y después de la administración de una dosis de captopril por vía oral se conoce con el nombre de *prueba del captopril*. Ésta es una prueba funcional para la identificación de HRV y no aporta información anatómica. La prueba se basa en la observación de que después de la administración de inhibidores de la ECA, los pacientes con HRV reaccionan con una elevación de la ARP de mayor magnitud que los pacientes con hipertensión esencial (Case y Laragh, 1979). Si bien los pacientes evaluados mediante esta prueba pueden seguir utilizando fármacos β-bloqueantes, el tratamiento con diuréticos e inhibidores de la ECA debe interrumpirse como mínimo una semana antes de realizar la prueba. Se requiere la ingestión de una dieta con una cantidad normal o alta de sal. Las muestras de sangre deben recolectarse con el paciente en la misma posición antes y después de la administración de captopril y una vez que las lecturas de la presión arterial indiquen valores estables. Se administra una dosis oral de 25 mg de captopril y debe obtenerse una nueva muestra de sangre una hora después de la administración del fármaco.

Los criterios para la positividad de la prueba son los siguientes: una ARP poscaptopril mayor de 12 ng/mL/hora, un aumento absoluto de la ARP mayor de 10 ng/mL/hora y un incremento de la ARP basal del 400% (o del 150% si la ARP basal es mayor de 3 ng/mL/hora) (Muller y col., 1986). Esta prueba en general es inocua y el riesgo más importante consiste en un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes hiperreninémicos que además presentan una depleción del volumen. La sensibilidad global es de aproximadamente un 74% y la especificidad del 89% (Pickering y col., 1996). **Esta prueba no es fiable en pacientes urémicos ni es suficientemente precisa en los niños** (Gauthier y col., 1991).

La escasa sensibilidad de la prueba del captopril la convierte en inadecuada para el screening general de pacientes con HRV. El mayor valor de esta prueba radica en su precisión para excluir la presencia de HRV, sobre todo ante un bajo índice de sospecha clínica. El elevado valor predictivo negativo de la prueba del captopril (aproximadamente un 95%) se ha confirmado en varios estudios (Gosse y col., 1989; Svetkey y col., 1989; Frederickson y col., 1990).

Renina en las venas renales

El criterio principal para el diagnóstico funcional de HRV es la hipersecreción de renina por parte del riñón isquémico combinada con la supresión de la secreción de renina por el riñón contralateral. El cálculo de la secreción neta de renina por parte de cualquiera

de ambos riñones se efectúa mediante la resta del valor de la renina en sangre arterial que ingresa al riñón (influjo) al valor de renina en sangre venosa que proviene del riñón (eflujo). Dado que los niveles de renina en la aorta y la vena cava inferior (VCI) son idénticos en lugar del nivel aórtico de renina se utiliza el nivel de renina en la VCI (Sealey y col., 1973). **Los métodos de RVR son apropiados para localizar el riñón isquémico en casos de estenosis arterial renal unilateral y el riñón más afectado por la isquemia en los pacientes con una estenosis bilateral.** El paciente debe mantener una ingestión de sodio moderada en el momento en que se obtienen las muestras de sangre, las cuales se toman por lo general en posición supina. Deben recolectarse muestras de ambas venas renales y de la VCI.

Una hipersecreción de renina (> 50% de la ARP) por parte del riñón isquémico confirma el diagnóstico de HRV. La supresión de la secreción de renina por el riñón contralateral (renina en la vena renal – renina en la VCI = 0) indica una respuesta apropiada del riñón contralateral normal al aumento de la presión arterial y permite predecir la normalización de la presión arterial después de la revascularización. El aumento de la severidad de la estenosis reduce el flujo sanguíneo al riñón isquémico y conduce a un aumento de mayor magnitud de la ARP (después de sustraer el valor de renina en la VCI) equivalente a más del 50% de la ARP periférica total (Vaughan y col., 1973). En pacientes con una ARP alta y un nivel de RVR que no muestra un aumento mayor del 50% en ambos riñones, puede recurrirse al muestreo de venas renales segmentarias con la finalidad de localizar el segmento renal responsable de la hipersecreción de renina (Schambelan y col., 1974). La administración de captopril incrementa la secreción de renina desde el riñón isquémico (hallazgo similar a lo observado con la prueba del captopril) y aumenta la precisión diagnóstica del estudio (Simon y Coleman, 1994). Este enfoque es particularmente útil en presencia de valores RVR equívocos, en casos de estenosis de ramas arteriales y en pacientes con hipertensión o enfermedad renal concurrentes.

Renografía con captopril

La renografía con radionúclidos sin inhibición de la ECA tiene una utilidad limitada para el diagnóstico funcional o anatómico de enfermedad renovascular. El fundamento fisiológico de la renografía con captopril consiste en la pérdida de la vasoconstricción preferencial de la arteriola eferente, la que es mediada por la AII y mantiene el gradiente de presión glomerular en casos de estenosis arterial renal. Esta pérdida del gradiente de presión glomerular determina una reducción del IFG distal a la estenosis que puede medirse en forma no invasiva mediante una renografía con radionúclido.

Este estudio se realiza en pacientes bien hidratados que ingieren una dieta sin restricción de sal. El tratamiento con inhibidores de la ECA debe interrumpirse 3 a 5 días antes del estudio, no obstante el paciente puede continuar el tratamiento con los otros agentes antihipertensivos (Setaro y col., 1991). La hidratación oral debe continuar el día del procedimiento; por lo general se administra captopril por vía oral (25 a 50 mg), aunque también puede administrarse enalapril por vía IV (0,04 mg/kg) (Sfakianakis y Sfakianakis, 1988). La renografía con captopril se obtiene una hora después de la administración del fármaco. En la mayoría de las instituciones se obtiene en primer término la imagen poscaptopril y si el renograma revela hallazgos sugestivos las imágenes basales se obtienen el día siguiente. También se ha recomendado el uso de furosemida para aumentar la eficacia de la renografía con un ECA (Erbsloh-Moller y col., 1991).

El radionúclido óptimo para la renografía con captopril es aún un tema controversial. Los agentes utilizados con mayor frecuencia son el ácido dietilenotriaminopentaacético (DTPA) marcado con tecnecio 99m (^{99m}Tc) y el ortoyodohipurato (OIH) marcado con ^{131}I, con el agregado reciente de la mercaptoacetiltriglicina (MAG3) marcado con ^{99m}Tc. Las características de visualización de los compuestos marcados con ^{99m}Tc son mejores que las de los compuestos marcados con ^{131}I. Por otra parte, el OIH y la MAG3 son excretados mediante filtración glomerular y secreción tubular, mientras que el DTPA es excretado exclusivamente por filtración glomerular, lo que determina que sea menos apropiado en pacientes con una disfunción renal. Hasta el momento los mejores resultados de la renografía con captopril se han obtenido con ^{99m}Tc-MAG3, sobre todo en pacientes con un deterioro de la función renal (Dondi, 1991). Diversos estudios han revelado que puede utilizarse ^{99m}Tc-etilenodicisteína (EC) como radionúclido en la renografía con captopril para diagnosticar una HRV y predecir el resultado de la revascularización (Ugur y col., 1999).

No se cuenta con criterios estandarizados para la interpretación de la renografía con captopril. A continuación presentamos los criterios establecidos por el Consensus Panel on Captopril Renography ("Panel de consenso acerca de la renografía con captopril") (Nally y col., 1991). Se utilizan dos categorías principales de información: la asimetría del tamaño y la función renales sugerida por las imágenes centellográficas y los cambios específicos del renograma inducidas por el captopril. Estas modificaciones del renograma obtenido después de la administración de captopril incluyen un retardo del tiempo transcurrido hasta la detección de máxima actividad (> 11 minutos), una asimetría significativa de la actividad máxima de cada riñón, una marcada retención cortical de radionúclido y una disminución marcada del IFG en el riñón homolateral. En el caso de radionúclidos excretados por los túbulos (^{131}I-OIH y ^{99m}Tc-MAG3) también puede usarse la relación entre los conteos a los 20 minutos y los picos. En condiciones normales esta relación es menor de 0,3 y una variación de 0,15 se considera significativa. La ausencia de cambios después de la inhibición de la ECA en un riñón pequeño e insuficiente (< 30%) y la observación de una modificación bilateral después de la inhibición de la ECA se consideran indicadores moderadamente fiables de HRV (Taylor y col., 1998).

Globalmente la sensibilidad de la renografía con captopril es de un 90 a un 93%, con una especificidad que varía entre el 93 y el 98% (siempre que la prueba

se lleve a cabo en pacientes en quienes existe un alto índice de sospecha clínica). Más importante aún, **la renografía con captopril permite predecir la normalización o la mejoría de la presión arterial después de la revascularización en un 80 a 90% de los casos** (Nally, 1996). **La presencia de estenosis arterial renal bilateral, estenosis de la arteria renal en un riñón único o un deterioro funcional renal** (nivel sérico de creatinina > 2,5-3 mg/dL) **reduce la precisión de la renografía con captopril.**

Ecografía dúplex

La ED de las arterias renales es un estudio anatómico no invasivo que ha mostrado ser excelente para el diagnóstico de una estenosis arterial renal. Esta modalidad combina el uso de ecografía renal en modo B y tiempo real con pulsos Doppler codificados por colores a fin de evaluar la velocidad del flujo sanguíneo en los principales vasos sanguíneos abdominales. Este método también permite medir la velocidad de flujo en el hilio renal y el interior del parénquima renal. **El hallazgo fundamental para el diagnóstico de una estenosis arterial renal es la alteración del patrón de flujo en el área distal a la estenosis, con un flujo turbulento durante la sístole y una disminución de la velocidad de flujo durante la diástole.** Para ello se utiliza una sonda de baja frecuencia (2 o 3 MHz) y se efectúan los estudios con el paciente en decúbito dorsal. En pacientes obesos y casos difíciles se emplea un abordaje lumbar para facilitar la visualización de los vasos renales.

Las mediciones se realizan en la porción proximal de la arteria renal principal utilizando un ángulo de incidencia estandarizado y se recurre a varios indicadores y análisis de la configuración de las ondas para establecer el diagnóstico de estenosis. Una **velocidad sistólica máxima (VSM) mayor de 180 cm/seg en la arteria renal** es un indicador de estenosis arterial renal (VSM renal normal promedio = 100 ± 25 cm/seg). La VSM **es el indicador aislado de mayor importancia para el diagnóstico de estenosis arterial renal que se ha encontrado** (Miralles y col., 1996). La relación entre la VSM renal y la VSM aórtica (VSM renal/VSN aórtica) se conoce con el nombre de *relación renoaórtica* (RRA). Un valor de 3,5 o más indica la presencia de una estenosis severa (> 60%). El uso de esta relación no es posible en casos de enfermedad oclusiva o aneurismática de la aorta debido a la alteración de los patrones de flujo en estos trastornos. La medición de los patrones de flujo en el interior de las ramas arteriales hiliares distales y el parénquima renal puede ser indicadora de una estenosis arterial renal o un aumento de la resistencia renovascular (Nazzal y col., 1997; Riehl y col., 1997). Estos indicadores (tiempo de aceleración, índice de aceleración, índice resistivo) no han probado ser tan fiables como los indicadores mencionados antes (VSM, RRA). **También se ha recurrido a la ecografía intraluminal para la medición directa de la velocidad del flujo sanguíneo en el interior de la arteria renal** (van der Hulst y col., 1996; Chavan y col., 1998) y este método ha mostrado ser útil para la evaluación del índice de flujo antes y después de la angioplastia (Savader y col., 1998).

Las categorías diagnósticas obtenidas con la ED son arteria normal, estenosis leve (< 60%), estenosis severa (> 60%) y estudio técnicamente insatisfactorio (imposibilidad de visualizar las arterias renales). La obstrucción de la arteria renal se diagnostica en forma indirecta por el hallazgo de un riñón pequeño y la imposibilidad de detectar un patrón de flujo en la arteria renal.

La ED ofrece ventajas significativas para el diagnóstico de la estenosis arterial renal. La ED es una modalidad no invasiva, requiere un equipo portátil de costo relativamente bajo y fácil acceso y no tiene efectos sobre la función renal. La uremia no afecta los resultados del estudio y no es necesario interrumpir el tratamiento con medicaciones antihipertensivas.

La principal desventaja de la ED es la dependencia de la pericia del operador, lo que implica que los resultados provenientes de laboratorios vasculares con menor experiencia son menos fiables. En pacientes obesos y pacientes con una cantidad importante de gas intestinal es posible que las arterias renales no se visualicen con claridad. Las arterias renales accesorias son difíciles de identificar y la obstrucción de las arterias renales no puede diagnosticarse con certeza. Por último, la ED aporta información anatómica sin suministrar datos acerca de la importancia funcional de la lesión.

En un estudio prospectivo en el que la ED se comparó con la angiografía en 102 pacientes se observó que la ED presentó una sensibilidad y una especificidad del 98%, identificando correctamente la lesión en 182 de 187 arterias con distintos grados de estenosis (Olin y col., 1995). En otro estudio prospectivo de 41 pacientes la comparación entre ED y angiografía reveló una sensibilidad del 95% y una especificidad del 90% (Strandness, 1994). En un estudio prospectivo más reciente en el que se evaluaron 53 pacientes con ED y angiografía la ED tuvo una sensibilidad de solo el 75% dado que permitió detectar 103 (de 112) arterias y 12 (de 16) estenosis. La especificidad de la DE para la detección de estenosis arterial renal fue del 100% (Mollo y col., 1997).

En un estudio en el que se utilizaron criterios diagnósticos ligeramente distintos (VSM > 210 cm/seg) y se evaluaron 46 pacientes, las tasas de sensibilidad y especificidad asociadas con la ED fueron del 89,5% y el 90,7%, respectivamente. Es interesante señalar que en este estudio solo 23 pacientes eran hipertensos y la renografía con captopril fue positiva solo en 5 casos (Miralles y col., 1993). La superioridad de la ED con respecto a la renografía con captopril comunicada en este estudio no fue confirmada en un estudio prospectivo más reciente en el que se compararon la ED y la renografía con captopril con la angiografía en 28 pacientes. Después de descartar del estudio 11 (de 45) arterias renales debido a la imposibilidad de obtener una señal Doppler se observó que la precisión de modalidades diagnósticas era comparable, con tasas de sensibilidad y especificidad del 78 y el 81% en el caso de la ED y del 83 y el 81% en el caso de la renografía con captopril (Kaplan-Pavlovcic y Nadja, 1998).

Los progresos en los terrenos de los equipos y las técnicas de ED son constantes y muy probablemente au-

menten la precisión y la eficacia del método. Entre estos progresos cabe señalar el uso de la visualización por imágenes con Doppler de potencia ("power Doppler"), las imágenes tridimensionales, las imágenes armónicas y los agentes de contraste ultrasónicos. Las imágenes obtenidas con Doppler de potencia son más sensibles, sobre todo para la detección de bajas velocidades de flujo (Murphy y col., 1997). La visualización en imágenes tridimensionales se basa en el uso de tecnología de computación para generar una imagen tridimensional de la región de interés. Las imágenes armónicas mejoran la visualización por imágenes de estructuras en movimiento (p. ej., la porción proximal de la arteria renal). El uso de burbujas biodegradables en la circulación aumenta la ecogenicidad y mejora la visualización de los vasos renales (Missouris y col., 1996).

Angiorresonancia magnética

La ARM es una modalidad diagnóstica anatómica no invasiva que se utiliza para el diagnóstico de la estenosis arterial renal. Las técnicas utilizadas para la ARM son el tiempo de vuelo ("time of flight") o el contraste de fase. La administración de DTPA-gadolinio realza la señal sanguínea, lo que permite obtener imágenes más definidas de la aorta y las arterias renales proximales. **La ARM tiene la ventaja de ser un método no invasivo, no requerir radiaciones, asociarse con una baja tasa de fracasos y no requerir material de contraste yodado; esta última ventaja permite utilizar esta técnica en pacientes con insuficiencia renal** (Ghantous y col., 1999). La ARM permite obtener múltiples proyecciones y evaluar la morfología renal. **Este método también aporta información funcional, incluido el flujo sanguíneo renal y el IFG individuales** (Grist, 1994).

La ARM proporciona imágenes de calidad inferior a las obtenidas con la angiografía convencional. La ARM solo permite visualizar la porción proximal de las arterias renales principales y no genera imágenes claras del árbol arterial distal. La ARM está contraindicada en pacientes con implantes magnéticos o claustrofobia y requiere un equipo complejo y oneroso que puede no encontrarse disponible.

La ARM fue comparada con la angiografía intraarterial en 103 pacientes en quienes se realizaron ambos estudios. La ARM permitió visualizar 31 de 33 arterias renales accesorias y diagnosticar y estadificar correctamente 61 de 65 estenosis arteriales. Globalmente este método tuvo una sensibilidad del 93% y una especificidad del 90% (Hany y col., 1998). En otro estudio 62 pacientes fueron evaluados con ARM y angiografía (Thornton y col., 1999). La ARM tuvo una sensibilidad del 88% y una especificidad del 98% y permitió la visualización del 93% de todas las arterias identificadas en la angiografía. La reproducibilidad de la interpretación y las variaciones entre distintos observadores mostraron ser comparables con las de la angiografía convencional en 54 pacientes evaluados con ambos procedimientos diagnósticos (Gilfeather y col., 1999).

En un estudio prospectivo se efectuó una comparación entre la ARM intensificada con gadolinio y la ED color en 45 pacientes y en todos los casos los resultados de ambos procedimientos fueron cotejados con los de la angiografía convencional (De Cobelli y col., 2000). De 13 arterias accesorias renales detectadas en las imágenes de angiografía por sustracción digital (ASD), la ARM detectó 12, frente a solo 3 detectadas por la ED. Las tasas de sensibilidad y especificidad de la ARM fueron del 94 y el 91% para el diagnóstico de cualquier grado de estenosis, mientras que en el caso de la ED los valores fueron del 71 y el 76%, respectivamente. En lo que respecta a la detección de estenosis con una magnitud mayor del 50%, los valores correspondientes fueron del 93 y el 95% para la ARM y del 93 y el 89% para la ED. Otro grupo de investigadores (Leung y col., 1999) comparó ambas modalidades diagnósticas, cotejó los resultados con los de la ASD y comunicó conclusiones similares, con tasas de sensibilidad y especificidad ligeramente superiores para la ARM en relación con la ED (90 y 86% frente a 81 y 87%, respectivamente). Este estudio también confirmó la superioridad de la ARM en relación con la ED para la detección de arterias renales accesorias (96% frente a 5%). En este estudio la ARM resultó ser más sensible para la detección de una estenosis arterial renal secundaria a enfermedad aterosclerótica que para la detección de una estenosis arterial renal secundaria a DF; es posible que este hallazgo se deba a la localización más distal de la mayoría de las lesiones de la DF.

El progreso de las técnicas y la experiencia creciente con la ARM aumentan la precisión y la utilidad de esta modalidad. Se ha comunicado el uso de imágenes de resolución temporal para reducir los artificios y el grado de superposición venosa y mejorar la resolución espacial y el contraste (van Hoe y col., 2000). En estudios in vitro se ha intentado la administración intraarterial de gadolinio con la finalidad de mejorar la visualización de los vasos sanguíneos (Omary y col., 1999). Se ha informado que la técnica con eco de gradiente multieco utilizada para la ARM tridimensional se asoció con una alta relación de contraste entre el vaso y la imagen de fondo con disminución de los artificios relacionados con los intestinos (Papachristopoulos y col., 1999).

Angiotomografía computarizada

La disponibilidad de la tecnología de TC helicoidal con un tiempo de adquisición rápido ha posibilitado la obtención de imágenes de las arterias renales. Con esta finalidad se lleva a cabo un barrido a través del área de las arterias renales utilizando cortes delgados (2 mm) durante la fase arterial de la inyección de material de contraste mientras el paciente retiene una sola respiración. Luego se procede a la reconstrucción tridimensional de la imagen axial a fin de visualizar la aorta abdominal con sus ramas principales. Estas imágenes permiten detectar la enfermedad aterosclerótica que compromete la aorta y las arterias renales, la morfología renal y las lesiones parenquimatosas. **La ATC helicoidal no permite visualizar con claridad un proceso patológico distal al tronco de la arteria renal principal y requiere una cantidad relativamente importante de material de contraste por vía IV**; a pesar de ello, la ATC es menos onerosa,

menos engorrosa y más accesible que la ARM (Prokop y col., 1998).

La comparación entre la ATC y la ASD en 82 pacientes reveló una sensibilidad y una especificidad del 96 y el 99%, respectivamente, para la detección de una estenosis hemodinámicamente significativa y en la ATC solo pasó inadvertida 1 estenosis (de 34). Este estudio permitió visualizar 33 arterias renales accesorias y 5 masas ocupantes suprarrenales (Wittenberg y col., 1999). En otro estudio en el que se evaluaron 50 pacientes con una presunta estenosis arterial renal la ATC tuvo una sensibilidad del 90% y una especificidad del 97% y permitió detectar 27 de 28 arterias renales accesorias (Kim y col., 1998). La tecnología de TC moderna también puede utilizarse para llevar a cabo un examen endoscópico virtual a fin de evaluar la estenosis de la arteria renal y colocar stents arteriales (Neri y col., 2000).

Con la finalidad de clarificar las diversas limitaciones de las modalidades de visualización diagnóstica no invasivas para la detección de arterias renales accesorias y ramas proximales de la arteria renal se llevó a cabo un estudio en el que se compararon ED, ATC y ARM con la angiografía convencional. Los parámetros comparativos incluyeron la capacidad de evaluar las arterias renales accesorias y las ramas proximales de la arteria renal. Cincuenta y seis pacientes fueron evaluados con una angiografía; de estos pacientes, 45 fueron estudiados con ED, 52 con ATC y 28 con ARM. La angiografía permitió detectar 28 arterias renales accesorias y 21 ramas proximales (> 2 cm de la aorta) de la arteria renal. La ED permitió visualizar un 21% de las arterias renales accesorias y 0% de las ramas proximales de la arteria renal. La ARM permitió detectar un 73% de las arterias renales accesorias (y otras cuatro arterias no detectadas en la angiografía) y 0% de las ramas proximales. La ATC permitió detectar un 92% de las arterias renales accesorias y un 76% de las ramas arteriales proximales. Aunque la experiencia con estas modalidades difiere en las distintas instituciones, este estudio representa una interesante comparación de las limitaciones de estos métodos (Halpern y col., 1999).

Arteriografía con contraste

La arteriografía intraarterial continúa siendo el patrón oro para el diagnóstico de enfermedad arterial renal y la modalidad con la cual se comparan todos los otros estudios. La disponibilidad de las técnicas intervencionistas modernas (angioplastia y stents arteriales) ha convertido a la angiografía en una modalidad que a la vez tiene utilidad diagnóstica y terapéutica. Sin embargo, varias razones determinan que la angiografía no sea un instrumento adecuado para el screening preliminar de todos los pacientes en quienes se sospecha una estenosis arterial renal. La angiografía es un estudio oneroso que no puede llevarse a cabo en pacientes ambulatorios. **Además, es una modalidad invasiva que requiere radiaciones ionizantes, punción arterial, manipulación de catéteres arteriales e inyección de material de contraste yodado.**

Las complicaciones potenciales de la punción y la manipulación arterial incluyen sangrado, formación de hematoma, disección arterial, trombosis y embolia distal de una placa aterosclerótica o la embolia por colesterol. El uso de material de contraste yodado acarrea el riesgo de reacción alérgica y sobrecarga de volumen. La carga de material de contraste también conduce a un deterioro transitorio de la función renal, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal preexistente y en pacientes diabéticos. Diversos avances en el terreno de la angiografía han tenido por objetivo principal reducir los efectos colaterales de los materiales de contraste yodados. Estos avances incluyen la reducción de la carga de material de contraste mediante el posprocesado digital de las imágenes y el uso de agentes de contraste menos nefrotóxicos como el dióxido de carbono o la gadodiamida (Spinosa y col., 1999).

La angiografía convencional utiliza una película radiográfica convencional y volúmenes importantes de material de contraste, además de catéteres de gran calibre para la administración del agente de contraste. El advenimiento de la ASD ha permitido reducir la carga de material de contraste y en consecuencia también el calibre del catéter utilizado. Aunque la resolución espacial de la ASD es menor que la de la angiografía convencional, la ASD se asocia con una mayor resolución de contraste. La posibilidad de sustraer los huesos y los tejidos blandos representa una ventaja considerable de la ASD y la convierte en la modalidad utilizada con mayor frecuencia en la actualidad.

En una fase temprana del desarrollo de las técnicas digitales se sugirió que los estudios intravenosos (ASD-IV) evolucionarían hacia una mayor precisión y reemplazarían el abordaje arterial (Wilms y col., 1986). Sin embargo, el atractivo concepto de poder visualizar angiográficamente las arterias renales en un paciente ambulatorio no se hizo realidad. Varias desventajas condujeron al abandono gradual de la ASD-IV a favor de las técnicas intraarteriales. Estas desventajas incluyen la necesidad de un volumen de material de contraste importante, la calidad deficiente de las imágenes debido a la superposición de las arterias viscerales, la obtención de imágenes que a menudo son imposibles de interpretar y la escasa opacificación, sobre todo en pacientes de edad avanzada o con una disfunción cardíaca (Buoncuore y col., 1981; Smith y col., 1982).

El dióxido de carbono se ha introducido como agente de contraste para inyección intraarterial con la intención de reducir la nefrotoxicidad asociada con los medios de contraste yodados. La inyección de un bolo de dióxido de carbono desplaza la sangre en el interior de los vasos a visualizar y genera un contraste suficiente para obtener imágenes adecuadas con la tecnología de ASD y el realce de posprocesado. El dióxido de carbono inyectado es eliminado por los pulmones sin que se produzcan efectos deletéreos. **El dióxido de carbono no tiene efectos sobre la función renal, lo que lo convierte en el agente ideal en pacientes con insuficiencia renal.** El dióxido de carbono es una sustancia no alergénica, barata y no crea problemas relacionados con una sobrecarga líquida. La inyección de dióxido de carbono permite el uso de catéteres arteriales más blandos y pequeños, lo que minimiza el traumatismo de las paredes

arteriales. Esta técnica también puede aportar información imposible de obtener con material de contraste yodado estándar, como pequeños shunts arteriovenosos, tumores vasculares pequeños y un sangrado arterial mínimo (Hawkins y col., 1994).

En un estudio prospectivo en el que se comparó la angiografía con dióxido de carbono con la angiografía con un material de contraste estándar en 100 pacientes, la ASD con dióxido de carbono tuvo una tasa de precisión diagnóstica global del 97% (Schreier y col., 1996). En otro estudio la ASD con dióxido de carbono permitió dirigir la angioplastia y la colocación de stents en la arteria renal en 17 pacientes y solo se documentó un aumento transitorio del nivel sérico de creatinina (Caridi y col., 1999). Asimismo, en un estudio basado en el uso de ASD con dióxido de carbono como principal técnica de visualización por imágenes en pacientes con una disfunción renal no se documentó ningún caso de nefropatía por contraste (Fitridge y col., 1999). La angiografía con dióxido de carbono se utilizó sin consecuencias negativas en los niños (Kriss y col., 1997). Aunque el dióxido de carbono generalmente es considerado un medio de contraste benigno, se ha comunicado un caso asociado con complicaciones fatales (rabdomiólisis e infarto intestinal) después de una angiografía con dióxido de carbono (Rundback y col., 1997).

COSTO-EFICACIA EN EL DIAGNÓSTICO

El enfoque diagnóstico de pacientes con una estenosis arterial renal debe adecuarse según el cuadro clínico predominante; es decir, los pacientes con NI requieren una investigación diagnóstica distinta de la llevada a cabo en pacientes con hipertensión como síntoma de presentación. Como se mencionó antes, **los pacientes con NI constituyen la mayoría de los pacientes que se presentan hoy en día para recibir un tratamiento, pueden no presentar hipertensión como parte del cuadro clínico y es posible que en estos casos las pruebas funcionales no resulten diagnósticas. En estos pacientes debe recurrirse directamente a los estudios diagnósticos anatómicos.** En los casos con un alto índice de sospecha de enfermedad arterial renal tal vez deba recurrirse directamente a la angiografía intraarterial (con material de contraste yodado o dióxido de carbono). En pacientes en quienes el índice de sospecha clínico de estenosis arterial renal es bajo o intermedio puede utilizarse una modalidad diagnóstica anatómica no invasiva (ED, ARM o ATC). La elección del procedimiento diagnóstico depende del nivel de función renal del paciente (los pacientes urémicos son candidatos más adecuados a la ED que a la ATC) y de la experiencia con las distintas modalidades en las distintas instituciones. La detección de hallazgos positivos en los estudios no invasivos requiere una confirmación definitiva y una planificación de la estrategia terapéutica mediante una angiografía intraarterial. Los hallazgos negativos en los estudios no invasivos deben interpretarse teniendo presentes las limitaciones de la técnica empleada. Ante la sospecha de una falla técnica puede recurrirse a otros métodos no invasivos, mientras que en un paciente en quien el índice de sospecha es bajo, la técnica del estudio realizado ha sido irreprochable y los resultados son claramente negativos se justifica la interrupción de la investigación diagnóstica.

Los pacientes con una presunta HRV representan un reto diagnóstico distinto. En estos casos generalmente se evalúa funcionalmente el SRAA como primer paso diagnóstico antes de recurrrir a un estudio anatómico. Los pasos recomendados para la identificación y la selección de pacientes para la investigación diagnóstica ulterior difieren según el protocolo institucional y se han modificado en el transcurso de los últimos años, sobre todo debido a la introducción de modalidades de visualización por imágenes anatómicas no invasivas y fiables.

Los pacientes deben ser clasificados según los hallazgos clínicos que orientan hacia el diagnóstico de HRV en pacientes con un índice de sospecha bajo, intermedio o elevado. Al igual que en el caso de la NI, los pacientes en quienes el índice de sospecha de HRV es alto probablemente deban ser evaluados directamente con una angiografía dado que en estos casos los hallazgos negativos en los estudios no invasivos no evitarán la evaluación definitiva mediante la angiografía. En los casos de estenosis bilateral puede recurrirse a los métodos de RVR para localizar el riñón con un mayor grado de isquemia.

En los casos de sospecha baja o intermedia de HRV el problema es más complejo. En estos pacientes probablemente sea razonable efectuar una renografía con captopril como estudio inicial.Un estudio positivo debe ser seguido de nuevas evaluaciones, preferentemente un estudio angiográfico definitivo. En los casos de bajo índice de sospecha y un estudio negativo no asociado con fallas técnicas quizá se justifique un estudio no invasivo diferente (p. ej., la ED). Estas modalidades (ED, ARM o ATC) no aportan información funcional ni permiten predecir la curación después de la intervención terapéutica. Hasta el momento la confirmación anatómica de la enfermedad y la planificación del tratamiento requieren una angiografía intraarterial.

La importancia diagnóstica de los ensayos para la determinación de renina ha disminuido de manera significativa a partir de la década de 1980. En algunas instituciones se utiliza la prueba del captopril para excluir la presencia de HRV debido a su alto valor predictivo negativo. **Los métodos para determinación de RVR rara vez se utilizan para el diagnóstico de HRV antes de que un estudio no invasivo indique la presencia de una estenosis anatómica; estas pruebas se utilizan sobre todo para identificar el riñón más isquémico en los casos de estenosis bilateral.**

SELECCIÓN DE PACIENTES PARA EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO O INTRAVASCULAR

Hipertensión renovascular

En pacientes con una HRV secundaria a una DF la decisión de intervenir (cirugía o angioplastia) es dictada por el tipo específico de enfermedad establecido por los

hallazgos angiográficos y la evolución natural del trastorno (Novick y col., 1996). **El control de la hipertensión es el tratamiento inicial en pacientes con una fibroplasia de la media dado que esta enfermedad raramente se asocia con un deterioro de la función renal como consecuencia de una obstrucción progresiva.** En esta categoría de pacientes **el tratamiento intervencionista se reserva para los pacientes en quienes la presión arterial es difícil de controlar con múltiples fármacos antihipertensivos**. Inversamente **la estenosis arterial renal secundaria a fibroplasia de la íntima o una fibroplasia perimedial generalmente es progresiva y a menudo conduce a una atrofia renal isquémica. Además, estas lesiones suelen afectar a pacientes más jóvenes y provocan una hipertensión sumamente difícil de controlar. En consecuecia, en estos casos está indicada una intervención temprana para preservar la función renal y minimizar la necesidad de un tratamiento farmacológico antihipertensivo prolongado.**

En la selección de pacientes con DF para la revascularización quirúrgica debe considerarse también la eficacia de la angioplastia transluminal percutánea (ATP). **Los resultados de la angioplastia en pacientes con DF de la arteria renal principal han sido excelentes** y equivalentes a los obtenidos con la revascularización quirúrgica; por lo tanto, la angioplastia es el tratamiento inicial de elección en este grupo de pacientes. No obstante, **hasta un 30% de los pacientes con DF presentan un compromiso de ramas de la arteria renal, lo que aumenta las dificultades técnicas del procedimiento y a menudo impide la angioplastia**. En consecuencia, en este subgrupo de pacientes el tratamiento inicial de elección es la revascularización quirúrgica.

En pacientes con HRV aterosclerótica se recomienda un tratamiento médico más vigoroso dado que estos pacientes a menudo son de mayor edad y tienen trastornos vasculares extrarrenales. En estos casos con frecuencia es preferible recurrir a regímenes multidroga para el control de la hipertensión. El advenimiento de los nuevos fármacos β-bloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina ha incrementado la eficacia del tratamiento médico antihipertensivo. Es conveniente reservar la cirugía o la terapéutica endovascular para pacientes en quienes estos regímenes no permiten un control adecuado de la hipertensión o en los que la función renal se encuentra amenazada por una enfermedad vascular avanzada (Novick y col., 1996).

Nefropatía isquémica

Severidad anatómica y magnitud de la enfermedad arterial renal

Una vez establecido el diagnóstico angiográfico de EARA y conocida la evolución natural de esta enfermedad **es posible identificar a los pacientes en quienes la enfermedad se asocia con un riesgo significativo de deterioro funcional renal global. Esta categoría incluye a pacientes con una estenosis arterial renal de alto grado (> 75%) que afecta la totalidad de la masa renal, es decir, los casos de estenosis bilateral o de estenosis arterial renal en un riñón único** (fig. 7-8). Estos pacientes corren un riesgo significativo de obstrucción arterial renal total y esta evolución se asocia de manera inevitable con una disminución crítica de la masa renal funcionante e insuficiencia renal resultante. **En este sub-**

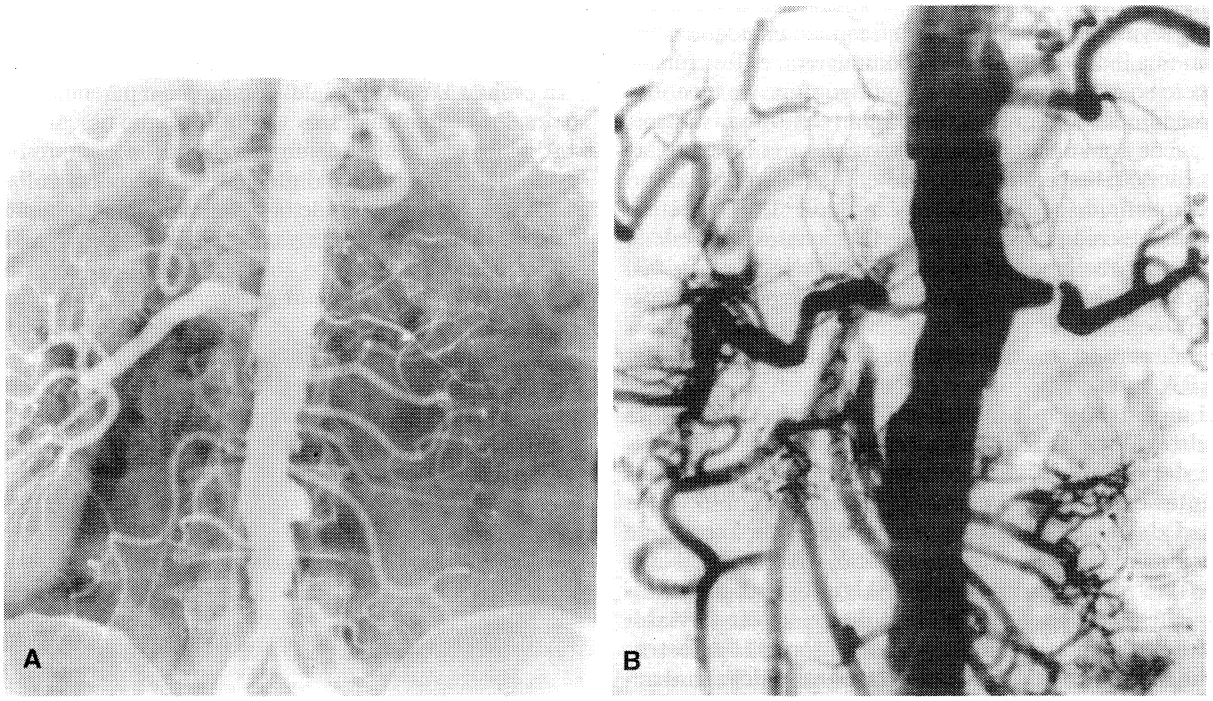


Fig. 7-8. La enfermedad arterial renal aterosclerótica representa el máximo riesgo para la función renal global de los pacientes con estenosis arterial renal de alto grado en un riñón único (derecho) (**A**) o con estenosis arterial renal de alto grado bilateral (**B**), como se observa en estas aortografías abdominales.

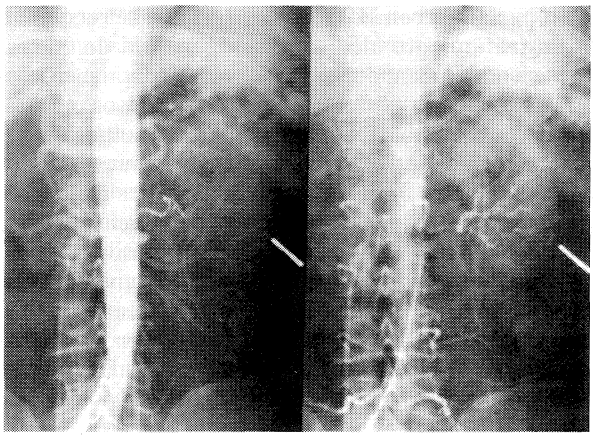


Fig. 7-9. Estas aortografías abdominales revelan una obstrucción completa de la arteria renal izquierda (*izquierda*) con el llenado de las ramas arteriales renales distales debido a circulación colateral abundante en la imagen retardada (*derecha*).

grupo de pacientes está indicada la intervención a fin de normalizar el flujo sanguíneo arterial renal y preservar la función renal. En un estudio realizado en la Cleveland Clinic (Novick y col., 1987) se llevó a cabo la revascularización quirúrgica para preservar la función renal en 161 pacientes con EARA bilateral o de un riñón único. Después de la operación la función renal mejoró en 93 pacientes (58%), se mantuvo estable en 50 pacientes (31%) y se deterioró en solo 18 casos (11%).

Hasta el momento no se demostró en forma fehaciente que la revascularización renal para preservar la función renal sea beneficiosa en pacientes con una EARA unilateral y una arteria renal contralateral permeable. En los casos en los que el riñón contralateral es normal desde los puntos de vista anatómico y funcional la revascularización con esta finalidad indudablemente no está indicada. Si el riñón contralateral es funcionante pero se encuentra afectado por algún tipo de trastorno parenquimatoso, la revascularización del riñón isquémico puede beneficiar a algunos pacientes, no obstante las indicaciones específicas de este enfoque terapéutico no se han definido con claridad. Dean y col. (1991) efectuaron una revisión de la evolución funcional después de la revascularización quirúrgica en 53 pacientes con NI. Después de la operación el IFG estimado mejoró significativamente en 41 pacientes tratados por una EARA bilateral, pero se mantuvo inalterado en 12 pacientes con EARA unilateral.

La obstrucción completa de la arteria renal a menudo evoluciona hacia una lesión isquémica irreversible del riñón afectado. Sin embargo, en algunos pacientes con una obstrucción arterial gradual la viabilidad del riñón se preserva gracias al desarrollo de circulación colateral (Morris, 1956; Zinman y Libertino, 1977; Schefft y col., 1980). **Algunos indicios clínicos que sugieren la posibilidad de preservar la viabilidad renal en este tipo de pacientes son: 1) demostración angiográfica del llenado retrógrado del árbol arterial renal distal a través de vasos colaterales del lado de la obstrucción arterial total** (fig. 7-9), **2) glomérulos conservados en el examen histológico de la biopsia renal, 3) riñón mayor de 9 cm y 4) presencia de función en el riñón afectado confirmada por renografía con radionúclidos o pielografía intravenosa. Si se cumplen estos requisitos, la restauración del flujo sanguíneo arterial normal puede permitir la recuperación de la función renal.**

Nivel de función renal

En general la revascularización con la finalidad de preservar la función renal en pacientes con EARA tiene más probabilidades de ser beneficiosa en los casos que no presenten aún un deterioro severo y permanente de la función renal global. En un estudio realizado en la Cleveland Clinic (Bedoya y col., 1989) hemos evaluado la correlación entre la función renal basal y el resultado de la revascularización quirúrgica en pacientes de edad avanzada con EARA. En la mayoría de estos pacientes el nivel sérico de creatinina era inferior a 3 mg/dL; después de la operación la función renal se mantuvo estable o mejoró en un 89% de los pacientes.

La revascularización con la finalidad de preservar la función renal por lo general no se justifica en pacientes con una uremia severa (creatinina sérica > 4 mg/dL) dado que en estos casos inevitablemente existe una enfermedad parenquimatosa renal subyacente que impide la mejoría de la función renal después de restaurar la perfusión. Esta observación ha sido recientemente confirmada por varios grupos de investigadores, incluido nuestro propio grupo (Mercier y col., 1990; Chaikof y col., 1994). **En estos pacientes la forma más frecuente de enfermedad parenquimatosa renal es la nefrosclerosis severa, aunque el cuadro puede complicarse con una embolia por colesterol** (fig. 7-10) (Vidt y col., 1989). En pacientes con una enfermedad renal isquémica aterosclerótica y un nivel sérico de creatinina mayor de 4 mg/dL nosotros realizamos una biopsia renal para evaluar la severidad del compromiso parenquimatoso renal asociado con estos trastornos.

Algunos pacientes se presentan con un compromiso severo de la función renal global que se ha desarrollado en forma aguda después de la instauración del tratamiento antihipertensivo (Hricik y col., 1983; Textor y Novick,

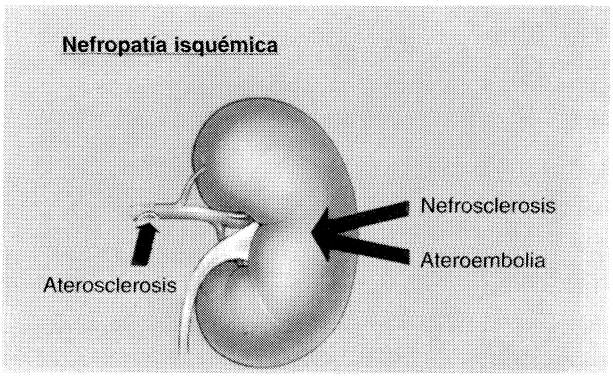


Fig. 7-10. Los pacientes con enfermedad arterial renal aterosclerótica a menudo presentan un compromiso del parénquima renal con grados variables de nefrosclerosis o enfermedad ateroembólica.

1983). Esta insuficiencia renal rápidamente progresiva puede ser la manifestación de que la función renal se ha vuelto dependiente de la perfusión debido a que existe una EARA subyacente. El diagnóstico temprano de este problema a menudo permite mejorar la función renal mediante la interrupción del tratamiento con los fármacos antihipertensivos responsables. Una intervención que alivie la obstrucción arterial renal puede prevenir una lesión renal permanente en pacientes con este tipo de insuficiencia renal aguda severa.

Además del nivel de función renal global, la velocidad del deterioro funcional renal es otro factor determinante importante del pronóstico después del tratamiento intervencionista en pacientes con enfermedad renal isquémica aterosclerótica. En un estudio realizado por Dean y col. (1991), en pacientes con un rápido deterioro del IFG estimado durante los 6 meses precedentes a la revascularización quirúrgica mostraron la máxima mejoría posoperatoria en términos de incremento del IFG estimado. Lamentablemente los datos documentados no permiten establecer un índice de declinación del IFG estimado crítico con valor predictivo para la recuperación de la función renal después de la revascularización. No obstante, el deterioro rápido de la función renal global asociado con EARA sugiere una fuerte probabilidad de que la intervención para normalizar el flujo arterial renal conduzca a una recuperación significativa de la función renal.

Se han documentado algunos casos aislados de pacientes con ERT secundaria a NI cuya función renal mejoró después de la revascularización (Wasser y col., 1981; Kaylor y col., 1989). **Estos casos se caracterizaron por la presencia de una obstrucción arterial total bilateral y el mantenimiento fortuito de la viabilidad de uno o ambos riñones gracias al desarrollo de circulación sanguínea colateral.** En estos pacientes la revascularización puede conducir a una notable recuperación de la función renal (fig. 7-11). Lamentablemente esta presentación clínica es rara y con mucha mayor frecuencia la obstrucciónn arterial renal bilateral se asocia con un pronóstico más desfavorable.

Nosotros comunicamos los casos de 9 pacientes con ERT secundaria a una obstrucción arterial renal aterosclerótica que fueron tratados con una revascularización quirúrgica y recuperaron la función renal después de la operación (Kaylor y col., 1989). En estos pacientes la duración de la diálisis preoperatoria varió entre 1 y 13 meses. En todos los casos la viabilidad renal se había mantenido gracias al desarrollo de circulación colateral. Después de la operación la función renal de estos pacientes mejoró inmediatamente y ninguno de estos pacientes debió ser tratado ulteriormente con diálisis. En todos los casos se documentó una rehabilitación global excelente. Seis de estos pacientes se encontraban con vida después de una media de 4 años de la operación; la función renal de estos pacientes se consideró satisfactoria (nivel sérico de creatinina medio de 2,7 mg/dL). Tres pacientes fallecieron después de transcurridos 6,8 años (media) de la operación y en todos ellos la función renal se mantuvo en un nivel satisfactorio (nivel sérico de creatinina medio de 3 mg/dL) hasta el momento de la muerte. Aunque algunos pacientes con ERT secundaria a una obstrucción arterial renal aterosclerótica pueden ser salvados de esta manera, en la mayoría de estos casos la insuficiencia renal es irreversible. Por lo tanto, el enfoque más eficaz consiste en eliminar la obstrucción arterial antes de la instalación de la ERT.

Por último, es importante destacar que **los pacientes con ERT y EARA que no presentan una oclusión arterial completa no son candidatos apropiados para la revascularización con la finalidad de restaurar la función renal**. En estos casos existe un cierto grado de flujo sanguíneo en la arteria renal principal y a pesar de ello el parénquima renal es afuncionante. Este fenómeno se debe a la presencia de una enfermedad parenquimatosa renal severa irreversible que impide la recuperación funcional renal a pesar de un aumento de la perfusión.

Histopatología renal

La evaluación de la histopatología renal puede contribuir a establecer la posibilidad de recuperación de la función renal en pacientes seleccionados con una enfermedad isquémica renal aterosclerótica. **En pacientes con EARA y un deterioro severo de la función renal global preexistente (nivel sérico de creatinina > 4 mg/dL), el examen histológico de una muestra de biopsia renal puede ayudar a predecir la probabilidad de que la revascularización detenga la progresión de la insuficiencia renal.** En pacientes con una obstrucción arterial renal aterosclerótica los hallazgos histológicos pueden indicar si el riñón afectado es viable y funcionalmente recuperable debido a la presencia de circulación colateral. Las dos lesiones morfológicas predominantes en estos pacientes son la nefrosclerosis arteriolar y la enfermedad renal ateroembólica y la primera de estas lesiones es más frecuente que la segunda. En ambos casos el diagnóstico puede establecerse mediante el examen de un corte histológico congelado, lo que implica que la biopsia renal puede llevarse a cabo en forma simultánea con la revascularización quirúrgica (siempre que los hallazgos histopatológicos no contraindiquen este procedimiento). **En pacientes con una nefrosclerosis arteriolar el criterio histológico favorable de mayor importancia es que la mayoría de los glomérulos estén indemnes y sean viables** (Zinman y col., 1977; Schefft y col., 1980). La presencia de atrofia tubular, fibrosis intersticial y esclerosis arteriolar son hallazgos de menor importancia y no impiden necesariamente la recuperación de la función renal; es posible que estas alteraciones meramente reflejen los cambios histológicos asociados con la isquemia renal crónica reversible. Por otra parte, **la presencia de una hialinización glomerular generalizada refleja una lesión renal isquémica irreversible que convierte en infructuosa la eliminación de la obstrucción arterial renal** (fig. 7-12A). **La presencia de una enfermedad ateroembólica diseminada también contraindica la revascularización renal** (véase fig. 7-12B). En estos pacientes la técnica óptima para obtener una muestra tisular es la biopsia en cuña a cielo abierto en lugar de una biopsia por punción.

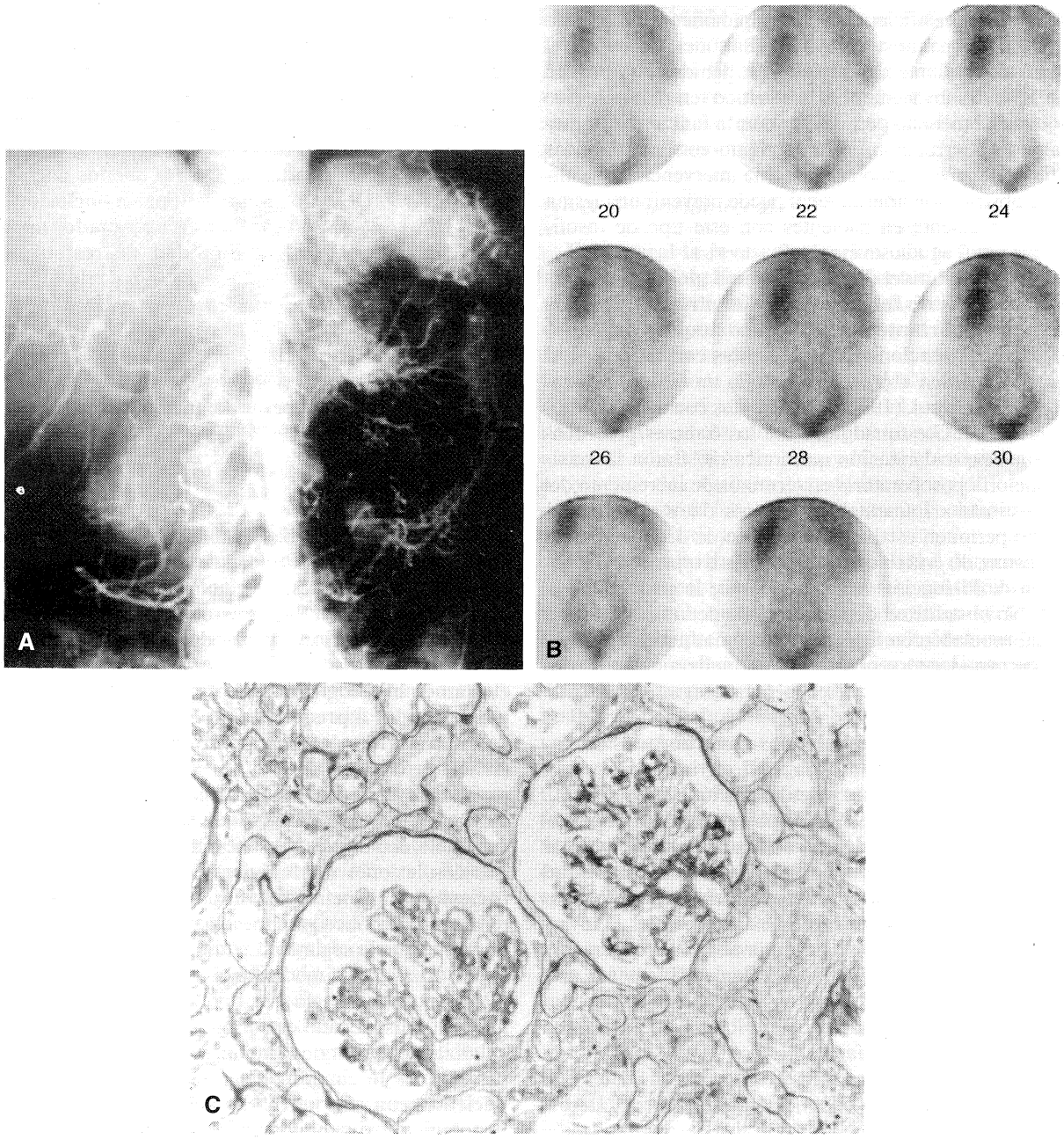


Fig. 7-11. A. Esta aortografía abdominal fue obtenida en una mujer de 60 años que había sido tratada con diálisis crónica durante 9 meses con una excreción de orina nula. La aortografía revela una obstrucción completa de ambas arterias renales con evidencia de circulación colateral en el riñón izquierdo. **B.** La centellografía renal con tecnecio confirma la presencia de flujo sanguíneo en el riñón izquierdo (*izquierda*) proveniente de la circulación colateral. **C.** La biopsia del riñón izquierdo revela la presencia de tejido glomerular hipoperfundido pero viable, lo que implica que el riñón puede ser salvado. En esta paciente, la revascularización renal izquierda permitió la recuperación funcional renal y la interrupción de la diálisis.

REVASCULARIZACIÓN QUIRÚRGICA

Preparación preoperatoria

En los casos en los que está indicada la revascularización por una enfermedad arterial renal es importante definir el estado médico general del paciente dado que esto determina el riesgo asociado con una operación vascular mayor. La mayoría de los pacientes con una DF de la arteria renal son jóvenes y no presentan otros trastornos concurrentes, lo que implica un riesgo quirúrgico mínimo (Novick y col., 1994a). **En pacientes con enfermedad renovascular aterosclerótica la evaluación preoperatoria debe incluir la investigación de una posible enfermedad de la arteria coronaria dado que este trastorno ha demostrado ser la principal causa de muerte operatoria después de una revascularización quirúrgica.** Además de un interrogatorio detallado, un examen físico completo y un ECG, nuestro protocolo incluye una prueba de esfuerzo cardíaca con talio en todos

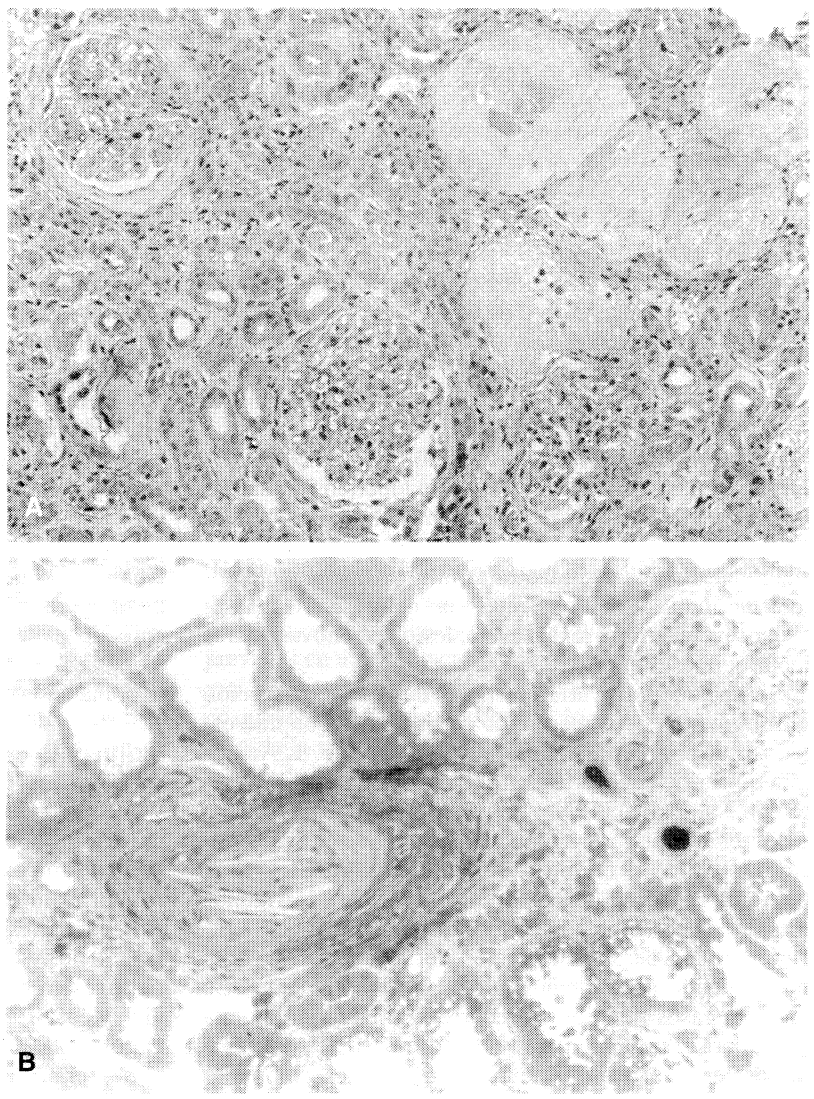


Fig. 7-12. A. Examen con el microscopio óptico de una muestra de biopsia proveniente de un riñón con obstrucción arterial total evidencia un proceso generalizado de hialinización glomerular que predice el fracaso de la revascularización renal. **B.** La biopsia renal de otro paciente revela una enfermedad ateroembólica.

los candidatos a la cirugía. Si cualquiera de estos estudios sugiere la presencia de enfermedad de la arteria coronaria realizamos una cineangiografía coronaria con ventriculografía izquierda. En los casos de enfermedad significativa de la arteria coronaria corregible se recomienda una revascularización miocárdica antes de la revascularización renal (Novick y col., 1981).

Los accidentes cerebrovasculares también representan una causa de muerte significativa después de la revascularización renal en pacientes con aterosclerosis, aunque esta complicación es menos frecuente que el infarto de miocardio. El abordaje de los pacientes en quienes el interrogatorio o el examen físico sugieren una enfermedad cerebrovascular extracraneana es similar al de los pacientes en quienes se sospecha una enfermedad de la arteria coronaria. En estos casos se obtiene una angiografía carotídea preoperatoria y si se detecta una enfermedad obstructiva significativa se recomienda una endarterectomía antes de la revascularización renal (Novick y col., 1981).

En pacientes con una aterosclerosis generalizada y enfermedad arterial renal a menudo existe un compromiso variable de la función cardíaca. En estos casos la hipertensión aumenta la carga del ventrículo izquierdo, lo que reduce la reserva cardíaca y la eficiencia del corazón. Además de presentar alteraciones miocárdicas, estos pacientes a menudo tienen también una disminución del volumen intravascular debido al tratamiento previo con agentes diuréticos. Estos pacientes pueden beneficiarse de una evaluación hemodinámica cuidadosa en una unidad de terapia intensiva durante 12 a 24 horas antes de la revascularización quirúrgica. En la unidad de terapia intensiva debe insertarse un catéter arterial de Swan-Ganz y un catéter vesical para la determinación de la presión de enclavamiento capilar pulmonar, la presión arterial pulmonar, el volumen minuto cardíaco, la resistencia periférica total y la excreción urinaria. Durante el monitoreo de estos parámetros pueden administrarse agentes vasodilatadores por vía intravenosa para controlar la presión arterial y reducir la poscarga cardíaca mientras se expande prudentemente el espacio intravascular con líquido isotónico. La reducción de la poscarga y la reposición de líquido permiten optimizar la función cardíaca perioperatoria mediante el incremento del volumen mi-

Cuadro 7-5. *Resultados de la revascularización quirúrgica por hipertensión renovascular aterosclerótica*

Serie	*Pacientes (N)*	*Nº de curaciones*	*Nº de mejorías*	*Nº de fracasos*
Van Bockel y col., 1987	105	19 (18%)	64 (61%)	22 (21%)
Novick y col., 1987	180	55 (31%)	110 (61%)	15 (8%)
Libertino y col., 1988	86	38 (44%)	44 (51%)	4 (5%)
Hansen y col., 1992	152	22 (15%)	116 (75%)	14 (10%)

nuto y la reducción del trabajo cardíaco. Este enfoque permite disminuir el riesgo de la revascularización renal quirúrgica en pacientes con aterosclerosis generalizada.

Técnicas quirúrgicas

Los progresos de la reconstrucción renovascular quirúrgica y el tratamiento médico de la hipertensión han limitado la necesidad de recurrir a una nefrectomía total o parcial para el manejo de pacientes con enfermedad arterial renal. En la actualidad estas últimas operaciones solo están indicadas en pacientes con nefroesclerosis arteriolar severa, atrofia renal severa, lesiones renovasculares incorregibles o infarto renal.

Se dispone de varias técnicas de revascularización quirúrgica para el tratamiento de pacientes con una estenosis arterial renal significativa (véase cap. 1, Anatomía quirúrgica del retroperitoneo, los riñones y los uréteres). **La derivación aortorrenal con un injerto libre de arteria hipogástrica o vena safena autógenas continúa siendo un método utilizado con frecuencia en pacientes con una aorta abdominal normal.** Algunos cirujanos han empleado con éxito prótesis de politetrafluoroetileno para la derivación aortorrenal, por lo general cuando no se dispone de un injerto autógeno. En algunos casos también se recurre a la endarterectomía renal para el tratamiento de la enfermedad arterial renal aterosclerótica. Los pacientes con lesiones complejas de las ramas arteriales renales son tratados mediante la reconstrucción microvascular extracorpórea y el autotransplante.

En los pacientes de mayor edad la aterosclerosis severa de la aorta abdominal puede dificultar técnicamente la derivación aortorrenal o la endarterectomía y aumentar los riesgos asociados con estos procedimientos. En estos casos muchos autores prefieren otros abordajes quirúrgicos que permitan una revascularización renal eficiente y sin riesgos, evitando la intervención sobre una aorta severamente enferma. **Las técnicas de derivación alternativas más eficaces son la derivación esplenorrenal para la revascularización renal izquierda y la derivación hepatorrenal para la revascularización renal derecha. En ambos casos es esencial que no haya enfermedad oclusiva que comprometa el nacimiento del tronco celíaco.** Un estudio realizado en 1995 reveló la presencia de estenosis significativa del tronco celíaco en un 50% o más de los pacientes con EARA (Fergany y col., 1995). Esta observación subraya la importancia de obtener una aortografía lateral preoperatoria para evaluar el nacimiento del tronco celíaco en los candidatos a una derivación hepatorrenal o esplenorrenal.

La utilización de la aorta supracelíaca o torácica inferior con fines de revascularización renal es una opción quirúrgica de desarrollo más reciente para pacientes con una aterosclerosis significativa de la aorta abdominal y sus ramas viscerales principales. En este grupo de pacientes la aorta supracelíaca a menudo se encuentra relativamente libre de enfermedad y puede utilizarse para una reconstrucción renovascular con la interposición de un injerto de vena safena. La realización simultánea de un reemplazo aórtico y una revascularización renal se ha asociado con un mayor riesgo de mortalidad operatoria, por lo que se recomienda reservar este enfoque para pacientes con indicaciones absolutas de reemplazo aórtico como un aneurisma aórtico importante o una enfermedad obstructiva aortoilíaca sintomática.

Resultados

Los resultados comunicados por distintos centros médicos indican que las técnicas descritas previamente para la reconstrucción renovascular quirúrgica pueden implementarse sin riesgos y con una tasa de éxito técnico alta. **Los pacientes con DF por lo general no tienen otros trastornos y en este subgrupo la revascularización renal presenta tasas de morbimortalidad mínimas** (Novick y col., 1987; Hansen y col., 1992). **Se han comunicado tasas de mortalidad del 2,1%** (Novick y col., 1987), **el 3,1%** (Hansen y col., 1992), **el 3,4%** (Bredenberg y col., 1992) **y el 6,1%** (Libertino y col., 1992) **después de la revascularización quirúrgica en pacientes con estenosis arterial renal aterosclerótica. Se ha observado un aumento del riesgo de mortalidad operatoria asociado con la revascularización renal bilateral simultánea** (Hallett y col., 1987) **o cuando la revascularización renal se lleva a cabo simultáneamente con otra operación vascular mayor, por ejemplo, un reemplazo aórtico** (Lawrie y col., 1989). En la mayoría de los estudios la reconstrucción vascular quirúrgica mostró una tasa de éxito técnico alta y una tasa de trombosis o estenosis posoperatorias menor del 10% (Novick y col., 1987; Van Bockel y col., 1987; Libertino y col., 1992).

En lo que respecta la evaluación de los resultados de la revascularización quirúrgica por una HRV en la mayor parte de los estudios se ha considerado la intervención como curativa si después de la operación los valores de presión arterial descendían a 140/90 mm Hg o menos. La mejoría posoperatoria se ha definido como una disminución de la presión arterial diastólica de 10 a 15 mm Hg o la normalización de la presión arterial con la administración de fármacos antihipertensivos. Los pacientes que no encajaban en ninguna de las dos categorías mencionadas antes se han considerado como fraca-

sos terapéuticos. Los resultados del tratamiento quirúrgico de la HRV varían según la enfermedad subyacente. **En el caso de pacientes con DF un 50 a 60% se curan y un 30 a 40% mejoran, con una tasa de fracaso terapéutico menor del 10%** (Novick y col., 1987; Hansen y col., 1992). **En los pacientes tratados con revascularización por una HRV aterosclerótica la tasa de fracaso terapéutico es similar, pero la tasa de curación es menor y la tasa de mejoría es mayor.** Este hallazgo se debe a que la HRV a menudo se superpone a una hipertensión esencial preexistente en pacientes de edad avanzada. Un estudio realizado por Van Bockel y col. (1987) resaltó los excelentes resultados en el largo plazo de la cirugía reconstructiva en pacientes con una HRV aterosclerótica: el seguimiento durante un período medio de 8,9 años reveló curación o mejoría posoperatorias de la hipertensión en 83 de 105 pacientes (79%).

Durante los últimos 15 años **la revascularización quirúrgica con la finalidad de preservar la función renal en pacientes con enfermedad obstructiva arterial aterosclerótica de alto grado de ambos riñones o de un riñón único se ha utilizado con frecuencia creciente.** La mayoría de estos pacientes son personas de edad avanzada con aterosclerosis difusa, lesiones localizadas en el ostium de la arteria renal y grados diversos de disfunción renal. **Estudios efectuados en distintos centros médicos** (cuadro 7-6) **indican una mejoría o una estabilización posoperatorias de la función renal en un 75 a 89% de los casos.** Si se tiene presente el riesgo significativo de enfermedad obstructiva e insuficiencia renal progresivas asociado con el tratamiento médico en este grupo de pacientes, estos resultados demuestran el efecto favorable de la revascularización sobre la evolución natural de la estenosis arterial renal aterosclerótica.

Hemos efectuado una revisión de la experiencia contemporánea en la Cleveland Clinic con la revascularización renal quirúrgica mediante un procedimiento de derivación extraanatómica entre 1980 y 1992 (Fergany y col., 1995). Se realizaron 175 operaciones que incluyeron procedimientos de derivación hepatorrenal (59 casos), derivación esplenorrenal (54 casos), derivación iliorrenal (37 casos), derivación entre la aorta torácica y la arteria renal (23 casos), autotrasplante renal (1 caso) y derivación entre la arteria mesentérica superior y la arteria renal (1 caso). Se documentaron 5 fallecimientos operatorios (2,9%) y 7 casos de trombosis del injerto posoperatoria (4%). Se observó la curación o la mejoría posoperatorias de todos los pacientes con una hipertensión difícil de controlar. Entre los pacientes con NI la función renal posoperatoria mejoró en un 35%, se mantuvo estable en un 47% y experimentó un deterioro en un 18%. Estas técnicas extraanatómicas se han convertido en un elemento importante del arsenal quirúrgico para el tratamiento de la EARA.

En otro estudio analizamos los resultados clínicos y la supervivencia en el largo plazo después de la revascularización quirúrgica por EARA en 222 pacientes tratados entre 1974 y 1987 en la Cleveland Clinic (Steinbach y col., 1997). Las indicaciones para la revascularización quirúrgica fueron: tratamiento de la hipertensión en 60 pacientes, preservación de la función renal en 12 pacientes y control de la hipertensión y preservación de la función renal en 148 pacientes. El período de seguimiento posoperatorio medio fue de 7,4 años.

Este estudio reveló 5 decesos operatorios (2,2%) y 16 casos de trombosis o estenosis posoperatorias de la arteria renal reparada (7,3%). En el 71,3% de los pacientes se observó mejoría o estabilización de la función renal en el largo plazo. Las tasas de supervivencia a 5 y 10 años desde el momento de la revascularización para la totalidad de la serie de pacientes fueron del 81 y el 53%, respectivamente. Las tasas de supervivencia a 5 y 10 años previstas en una población normal comparable son del 89 y el 77%, respectivamente. El análisis multivariado indicó que los factores que se correlacionaban con una reducción de la supervivencia en el largo plazo fueron la edad mayor de 60 años (p = 0,002), presencia de enfermedad de la arteria coronaria (p = 0,031) y el antecedente de operaciones vasculares (p = 0,001). Estos datos confirman la eficacia terapéutica en el largo plazo de la revascularización quirúrgica en pacientes con EARA. Las ventajas potenciales de las nuevas modalidades terapéuticas, como la ATP y la colocación de stents endovasculares, deberán ponderarse con estos resultados.

Revascularización renal secundaria

Pocos son los reportes que han podido establecer el manejo de pacientes con estenosis arterial renal recurrente después del fracaso de la revascularización quirúrgica o la ATP. En el caso de pacientes previamente tratados con ATP es posible repetir el procedimiento, aunque en última instancia muchos de estos pacientes deberán ser tratados con una revascularización quirúrgica. **Ha habido controversias acerca de si la realización previa de una ATP aumenta la dificultad técnica o compromete el pronóstico de la revascularización renal quirúrgica.** Un reporte de Dean y col. (1987) señala que la respuesta inflamatoria perivascular inducida por la ATP podría complicar la reconstrucción arterial ulterior. McCann y col. (1988) y Martínez y col. (1990) llegaron a la conclu-

Cuadro 7-6. *Resultados de la revascularización por nefropatía isquémica aterosclerótica*

Serie	*Pacientes (N)*	*Nº de mejorías*	*Nº de pacientes estables*	*Nº de deterioros funcionales*
Novick y col., 1987	161	93 (58%)	50 (31%)	18 (11%)
Hallett y col., 1987	91	20 (22%)	48 (53%)	23 (25%)
Hansen y col., 1992	70	34 (49%)	25 (36%)	11 (15%)
Bredenberg y col., 1992	40	22 (55%)	10 (25%)	8 (20%)
Libertino y col., 1992	91	45 (49%)	31 (35%)	15 (16%)

sión de que las dificultades técnicas asociadas con la revascularización quirúrgica no son mayores después de la ATP que cuando el procedimiento se lleva a cabo como tratamiento primario y que los resultados obtenidos son igualmente satisfactorios. Este último estudio comprendió 53 pacientes sometidos a un tratamiento quirúrgico después del fracaso de una ATP por una estenosis arterial renal. En tres de estos pacientes se realizó una nefrectomía debido al hallazgo de un riñón inviable durante la intervención quirúrgica. En los 50 pacientes restantes la revascularización quirúrgica fue exitosa. Los autores no observaron un grado significativo de fibrosis o inflamación alrededor de la arteria renal previamente dilatada. La ATP previa complicó la revascularización ulterior solo en un caso. Estos datos indican que si el riñón se encuentra viable en el momento de la operación, el antecedente de una ATP no aumenta las dificultades técnicas de la reconstrucción renovascular quirúrgica.

La estenosis arterial renal recurrente después de una revascularización quirúrgica por lo general es una complicación tardía que se manifiesta semanas, meses o incluso años después de la operación. En estos casos, si el riñón comprometido es funcionalmente viable está indicado un nuevo intento de restauración del flujo arterial renal. Si bien la experiencia con la ATP o el uso de stents en esta situación es escasa, de todos modos se considera que estos métodos son apropiados para el retratamiento inicial de lesiones estenóticas focales. La modalidad empleada con mayor frecuencia es la revascularización quirúrgica secundaria y este procedimiento no está exento de dificultades técnicas (Stanley y col., 1985; Erturk y col., 1989). La reoperación a menudo requiere la disección en un campo quirúrgico obstaculizado por tejido fibroso cicatricial; por este motivo es conveniente utilizar una técnica de reconstrucción secundaria que evite la manipulación del sitio previamente operado. En los pacientes que desarrollan una estenosis arterial renal recurrente después de una derivación aortorrenal abdominal la revascularización secundaria puede llevarse a cabo mediante una derivación hepatorrenal, una derivación esplenorrenal, una derivación aortorrenal torácica, una derivación iliorrenal o un autotrasplante renal.

ANGIOPLASTIA TRANSLUMINAL PERCUTÁNEA

La dilatación percutánea de las estenosis arteriales (angioplastia) fue introducida por Dotter y Judkins en 1964; sin embargo, la técnica basada en el uso de catéteres coaxiales de diámetro creciente empleada por estos autores limitaba la aplicación del procedimiento a las arterias femoral y poplítea y no fue ampliamente aceptada. El desarrollo del catéter con balón por Gruntzig y col. en el año 1978 permitió la aplicación generalizada de la angioplastia para la dilatación de las arterias renales, coronarias y virtualmente cualquier otra arteria visceral. El catéter con balón original consitía en un catéter de doble lumen con una abertura lateral que permitía la insuflación de un balón de cloruro de polivinilo con presiones de 3 a 5 atmósferas hasta un diámetro de 10 mm. Desde entonces la técnica originaria ha experimentado numerosas modificaciones y actualmente existen diversas maneras de llevar a cabo una ATP renal.

Técnica

Todas las técnicas de angioplastia requieren una angiografía de alta calidad antes de efectuar la dilatación para obtener una definición precisa de la lesión y así decidir el instrumental y el abordaje adecuados. Debe seleccionarse un balón de tamaño apropiado que se corresponda con el diámetro original de la arteria renal medido en la imagen angiográfica. Dado que la angiografía aumenta el tamaño real en un 15 a 20% el resultado final será la sobredilatación intencional de la arteria en 1 mm. Se debe monitorear el progreso de la angioplastia a medida que se infla el balón y está indicada la angiografía después de completada la dilatación para evaluar el resultado y detectar posibles complicaciones. La ATP solo debe realizarse si se dispone de un cirujano vascular con experiencia en el caso de que una obstrucción inadvertida o una ruptura de la arteria renal creen una situación de emergencia quirúrgica.

La técnica coaxial original de Gruntzig utiliza un catéter guía renal de 8 o 9 Fr a través del que se introduce un catéter con balón 4,3 o 4,5 Fr sobre un alambre guía que atraviesa el segmento estenótico; el procedimiento se realiza por medio de la punción de la arteria femoral. Las modificaciones de la técnica original y de los catéteres con balón han permitido efectuar una punción arterial femoral con una aguja de 5 Fr a través de la que se introduce un catéter para diagnóstico de 5 Fr hasta llegar a la arteria renal usando la técnica de Seldinger. Una vez que la lesión ha sido franqueada con el alambre guía apropiado el catéter para diagnóstico se reemplaza por un catéter con balón de 5 Fr y se lleva a cabo la angioplastia (Tegtmeyer y col., 1980).

La técnica de angioplastia descrita antes acepta modificaciones especiales en situaciones clínicas particulares. En pacientes en quienes las arterias renales nacen formando un ángulo agudo con la aorta abdominal o que tienen aterosclerosis pelviana severa, oclusión arterial o injertos por derivaciones en las regiones pelviana o abdominal la ATP es factible a través de un abordaje axilar izquierdo. La arteria axilar izquierda es la vía más directa y en estos casos deben utilizarse catéteres de 5 Fr pequeños debido al menor diámetro de este vaso. Si bien el abordaje axilar presenta riesgo de lesión del plexo braquial o compresión del plexo por un hematoma de la arteria axilar, la incidencia de estas complicaciones puede minimizarse abordando la arteria en un área distal al pliegue axilar para evitar la compresión contra el húmero.

En casos de anatomía arterial renal desfavorable con un nacimiento aórtico en ángulo agudo la arteria axilar también puede abordarse mediante un catéter "en cayado de pastor" a través de la arteria femoral. El extremo fuertemente angulado de este catéter permite el abordaje de la arteria renal desde una dirección cefálica que es la orientación natural del vaso.

En pacientes seleccionados en quienes ambas arterias renales nacen muy cerca una de la otra en la aorta abdominal o en casos en los que la estenosis afecta la bifurca-

ción de la arteria renal la dilatación de uno de los vasos puede acompañarse de la oclusión del otro. En estos casos puede utilizarse un abordaje femoral bilateral, introduciendo un catéter diagnóstico en la arteria o la rama arterial indemne antes de efectuar la angioplastia. Si el procedimiento reduce el diámetro luminal de la arteria no comprometida, el catéter para diagnóstico puede reemplazarse por un catéter con balón y realizar una angioplastia sin riesgos. Esta técnica se conoce con el nombre de *técnica del balón en beso ("kissing balloon").*

Mecanismo

El principal mecanismo responsable del incremento del diámetro arterial después de una ATP en pacientes con enfermedad arterial aterosclerótica es la fractura de la placa aterosclerótica. El procedimiento también produce un estiramiento de la pared arterial con desgarro de la media y la adventicia arteriales, pero este mecanismo es menos importante en los casos de enfermedad aterosclerótica que en los pacientes con DF. Este efecto de estiramiento probablemente se produzca después de la fractura de la placa aterosclerótica y adquiera mayor importancia cuanto mayor sea el diámetro de la placa y menor sea el tamaño del área indemne en la pared vascular.

Complicaciones

La angioplastia renal es un procedimiento técnicamente complejo que debe ser realizado exclusivamente por un radiólogo intervencionista avezado para prevenir el desarrollo de complicaciones potencialmente graves. Las complicaciones de la ATP incluyen las propias de la angiografía estándar (relacionadas con la punción arterial y el uso de material de contraste yodado) más las complicaciones específicas relacionadas con la manipulación de las arterias renales. **La complicación más frecuente es el deterioro transitorio de la función renal relacionado con la carga de material de contraste administrada durante el procedimiento.** La hidratación adecuada, la minimización del volumen de material de contraste utilizado, el transcurso de un período de varios días entre el procedimiento diagnóstico y la ATP y, tal vez, la utilización de dióxido de carbono u otro agente de contraste no nefrotóxico podrían reducir la incidencia de esta complicación.

Las fallas técnicas durante la ATP pueden conducir a una disección de la íntima e incluso a una trombosis de la arteria renal. La disección accidental de una pequeña porción de la íntima generalmente no se asocia con consecuencias graves y cicatriza sin secuelas. La presencia de un colgajo de mayor tamaño que compromete el flujo sanguíneo generalmente requiere la colocación de un stent arterial a lo largo del área de disección. La trombosis de la arteria renal puede tratarse mediante la inyección de un agente trombolítico a través de la arteria renal o mediante una intervención quirúrgica de emergencia. La ruptura de la arteria renal, una complicación rara, también es tratada mediante una operación de emergencia después de la reinsuflación del balón para controlar la hemorragia retroperitoneal. Globalmente la tasa de complicaciones varía entre un 5 y un 10%.

Displasia fibrosa

Varios estudios han informado los resultados de la ATP en la presión arterial en pacientes con DF. La curación de la hipertensión generalmente se define como una presión arterial diastólica de 90 mm Hg o menos sin necesidad de administrar fármacos antihipertensivos. La mejoría de la hipertensión generalmente se define como una disminución de la presión arterial diastólica de 15 mm Hg o la obtención de una presión arterial diastólica de 90 mm Hg o menos con una disminución de la medicación antihipertensiva requerida para mantener una presión arterial normal. La estandarización de los resultados de estos estudios es difícil por diversos motivos. Muchas de las definiciones utilizadas no son uniformes, incluidas las definiciones de *estenosis significativa* (la que varía entre > 50% y > 80% de la luz arterial original) o *éxito técnico* (definido por la ausencia de estenosis o la presencia de una estenosis residual insignificante). Los indicadores de *éxito* también son variables y la mayor parte de los estudios se basa en parámetros clínicos (p. ej., respuesta de la presión arterial) como indicadores de éxito quirúrgico. Los estudios angiográficos de seguimiento son escasos. Además, casi todos los estudios combinan pacientes con estenosis arterial renal aterosclerótica y DF y a veces los resultados o las tasas de complicaciones no se refieren específicamente a uno de estos grupos. La interpretación de los resultados también se complica por el hecho de que en algunos estudios informan los resultados por paciente y en otros por lesión. Los resultados de estos estudios se resumen en el cuadro 7-7. En este caso se informan los datos por paciente derivados de procedimientos primarios en forma exclusiva.

Globalmente la ATP se efectúa por lo general en casos de DF sin colocación de stent y se ha convertido en la principal modalidad terapéutica para el tratamiento de estas lesiones. La utilización de equipos modernos y el crecimiento de la experiencia con esta técnica han permitido alcanzar una tasa de éxito mayor del 90% en la mayor parte de los estudios realizados en la actualidad. **Es posible predecir una respuesta satisfactoria, es decir, la normalización de la presión arterial o la mejoría del control de la presión, en más del 80% de los casos y a veces hasta el 100%** (fig. 7-13). La incidencia de complicaciones mayores (exclusivamente en pacientes con DF) fue del 6% o menos. Después de un período de seguimiento breve a intermedio la reestenosis de la arteria tratada se observó en hasta un tercio de los casos; sin embargo, en la mayoría de estos casos se logró una redilatación exitosa del vaso afectado. Se describieron algunos raros casos en los que se utilizaron stents arteriales renales para el tratamiento de lesiones fibrosas resistentes (Joffre y col., 1992; Imamura y col., 1998); sin embargo, por lo general no se requiere esta modalidad para el tratamiento de esta forma de estenosis arterial renal.

Estenosis arterial renal aterosclerótica

El patrón de enfermedad arterial en pacientes con una enfermedad arterial aterosclerótica difiere del observado en pacientes con DF. **En los pacientes con enfermedad**

Cuadro 7-7. *Resultados de la angioplastia en la displasia fibrosa*

Estudio	*Año*	*Nº de pacientes*	*Definición de estenosis (%)*	*Éxito técnico (%)*	*Seguimiento (meses)*	*Curación (%)*	*Mejoría (%)*	*Fracasos (%)*	*Reestenosis (%)*	*Complicaciones mayores (%)*	*Complicaciones menores (%)*
Sos y col.	1983	31	>75	87	16	52	29	19		6	0
Martin y col.	1985	20	>50	82	16	25	60	15		11	19
Greminger y col.	1989	34	>50	88	20	41	47	12	20	6	0
Klinge y col.	1989	52	>50	90		35	50	15	20	12	23
Baert y col.	1990	19		86		58	21	21			
Tegtmeyer y col.	1991	66	>80	100	39	39	2	2	10	2	14
Plouin y col.	1993	33	>75	95	9				12	0	10
Losinno y col.	1994	42	>50	97	6 ("como mínimo")	57	21	21			
Jensen y col.	1995	30		88,6	12	39	14	14	7	3	12
Bonelli y col.	1995	105	>70	87,5	43	22	15	15	5,7	11,5	10
Karagiannis y col.	1995	16			42	63	12				

arterial aterosclerótica la estenosis arterial renal por lo general es bilateral y afecta el nacimiento o una porción muy proximal de la arteria renal principal. En la mayoría de los casos de estenosis del ostium arterial el proceso representa la invasión de la placa aterosclerótica de la aorta abdominal en el nivel del orificio de la arteria renal y no una enfermedad primaria de la arteria renal. Los pacientes afectados por una estenosis arterial renal aterosclerótica también difieren de los pacientes con DF de las arterias renales. Los pacientes con una enfermedad arterial aterosclerótica por lo general son de edad más avanzada y tienen diversos trastornos concurrentes, además de una aterosclerosis generalizada que afecta las arterias coronarias o carótidas o las del árbol vascular periférico. Estos pacientes generalmente tienen hipertensión esencial y nefrosclerosis asociadas. Todos los factores mencionados antes, así como la propensión a la ateroembolia de los pacientes con una enfermedad arterial aterosclerótica generalizada, determinan que en los casos de estenosis arterial renal asociada con una enfermedad arterial aterosclerótica los resultados de la ATP sean menos satisfactorios y que el procedimiento se asocie con una mayor tasa de morbilidad (y mortalidad) que en los pacientes con DF. La presencia de insuficiencia renal o una función renal limítrofe en un porcentaje significativo de pacientes también lleva a una

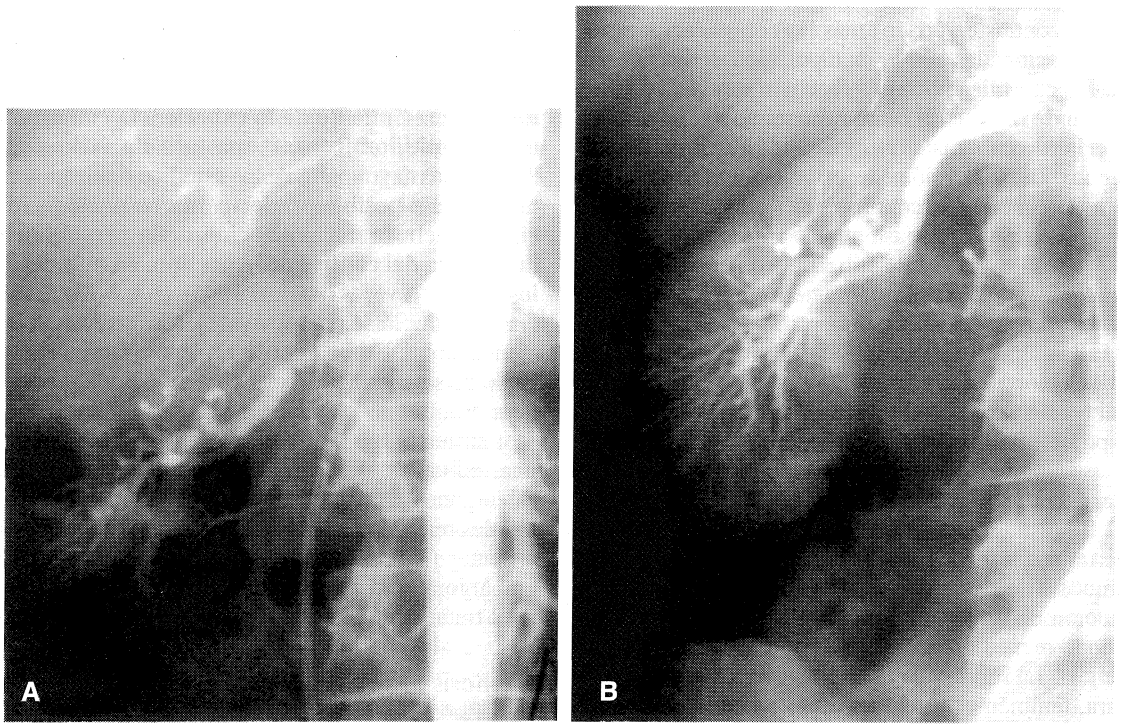


Fig. 7-13. A. La arteriografía renal derecha revela una fibroplasia de la media que provoca una estenosis de la arteria renal principal. **B.** La arteriografía obtenida después de realizada una angioplastia transluminal percutánea (ATP) muestra la desaparición de la estenosis arterial renal.

Cuadro 7-8. *Efectos de la angioplastia sobre la presión arterial en pacientes con aterosclerosis*

Estudio	*Año*	*Nº de pacientes*	*Estenosis significativa (%)*	*Seguimiento (meses)*	*Curación (%)*	*Mejoría (%)*	*Fracasos (%)*
Sos y col.	1983	51	>75	16	17 (unilat.)	30	53
					10 (bilat.)	5	86
Tegtmeyer y col.	1984	75	>50	24	23	71	6
Martin y col.	1985	77	>50	16	15	50	35
Hayes y col.	1988	55		13		26†	
Canzanello y col.	1989	100	>75	22	*	72 (unilat.)	28
						45 (bilat.)	55
Klinge y col.	1989	134	>50		*	92	8
Greminger y col.	1989	48	>50	26	23	54	23
Plouin y col.	1993	59	>75	9			
Weibull y col.	1993	29		24	12	71	16
Lossino y col.	1994	153	>50		12	51	37
Eldrup-Jorgensen y col.	1995	52		16	*	36	63
Jensen y col.	1995	107		12	15	49	36
Bonelli y col.	1995	190	>70	22	8	62	30
Karagiannis y col.	1995	62		39	15	40	45
Von Knorring y col.	1996	68		48	11	74	15
Klow y col.	1998	295	>50	61	5	59	36

* Combinado con mejoría como resultado "beneficioso".
† Beneficio clínico: curación o mejoría de la presión arterial o la función renal. bilat., bilateral; unilat., unilateral.

mayor incidencia de nefrotoxicidad por el material de contraste.

El cuadro 7-8 resume los efectos de la ATP sobre la presión arterial en casos de HRV secundaria a una enfermedad arterial aterosclerótica. Debido a los factores mencionados antes **la tasa de curación es menor que en los pacientes con DF (alrededor del 15% o menos en los casos de ATP bilateral)**. Las series publicadas indican un fracaso en lograr la mejoría de la presión arterial en un 15 a 85% de los pacientes. La tasa de éxito técnico en el momento de la angioplastia varía entre el 57 y el 92% (fig. 7-14) y es menor en los casos en los que se informan resultados separados para la estenosis del ostium (62 a 72%). **Las tasas de reestenosis comunicadas varían entre el 8 y el 22% y en algunas series tempranas llegan hasta el 68%. La tasa de reestenosis del ostium renal es mayor y puede llegar al 35%**, aunque los estudios más recientes de angioplastia del nacimiento arterial indican una mejoría de los resultados (Eldrup-Jorgensen y col., 1995; Hoffman y col., 1998). Se comunicaron complicaciones mayores que requieren intervención quirúrgica en un 5 a un 24% de los casos y la tasa de mortalidad informada en general varía entre el 1 y el 2%. Los reportes más recientes muestran tasas más altas de éxito técnico y tasas de complicación menores (Martin y col., 1986), lo que refleja un avance tecnológico y una mayor experiencia con el procedimiento (cuadro 7-9); sin embargo, las tasas de complicaciones mayores y mortalidad reflejan el hecho de que la ATP es un procedimiento complejo asociado con un riesgo significativo en esta población de pacientes. Los stents arteriales renales se utilizan como elementos auxiliares en la ATP renal y con la finalidad de mejorar los resultados de este procedimiento en pacientes con enfermedad arterial aterosclerótica (véase más adelante).

El advenimiento de fármacos antihipertensivos más nuevos y potentes y el reconocimiento creciente de la NI como causa de insuficiencia renal determinaron que, en

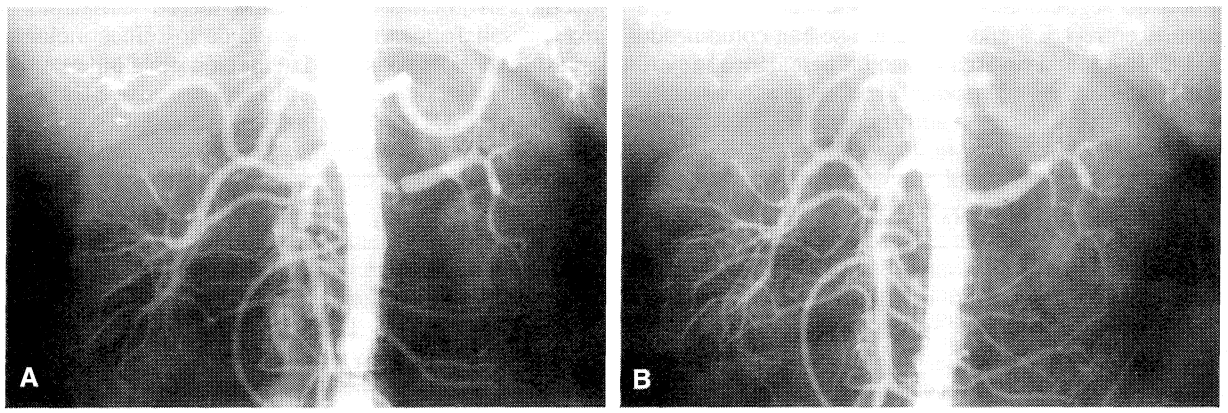


Fig. 7-14. A. La aortografía revela una estenosis arterial renal izquierda de alto grado secundaria a la presencia de una placa aterosclerótica no localizada en el ostium arterial. **B.** La aortografía obtenida después de la ATP muestra la desaparición de la estenosis arterial renal izquierda.

Cuadro 7-9. *Tasas de éxito técnico, reestenosis y complicaciones de la angioplastia en pacientes con aterosclerosis*

Estudio	*Año*	*Éxito técnico (%)*	*Reestenosis (%)*	*Complicaciones mayores (%)*	*Complicaciones menores (%)*	*Mortalidad (%)*
Sos y col.	1983	57		10	6	0
Tegtmeyer y col.	1984	94	15†			
Martin y col.	1985	88		11†	19†	0
Hayes y col.	1988	69	68	24	7	7
Klinge y col.	1989	74	22	12*	23*	2
Canzanello y col.	1989	73 62 ostial	14	7	8	2
Greminger y col.	1989	88		5	3	0
Weibull y col.	1993	83	25	17	48	0
Plouin y col.	1993	95	19 35 ostial	0	7	0
Losinno y col.	1994	82		5	5	0
Bonelli y col.	1995	82 no ostial 72 ostial	8	22,5	15	2,2
Jensen y col.	1995	72	15	5	3	1
Karagiannis y col.	1995	92				
Eldrup-Jorgensen y col.	1995	76†	11	5		2
Von Knorring y col.	1996	58% ostial exclusivamente	8†		15‡	
Hoffman y col.	1998	92	27	17		4
Klow y col.	1998		43	3	4,2	1

* Incluye cirugía de emergencia y mortalidad.
† Resultados combinados para los grupos con aterosclerosis y displasia fibrosa del estudio.
‡ Combinación de complicaciones mayores y menores.

pacientes con enfermedad arterial aterosclerótica, la revascularización renal se utilice cada vez más para preservar o mejorar la función renal que con la intención de curar la HRV. **En varios estudios se han comunicado los resultados de la ATP sobre la función renal en pacientes con estenosis arterial renal aterosclerótica** (cuadro 7-10). En vista de la declinación progresiva constante de la función renal asociada con la NI **el beneficio clínico se define por una mejoría o una estabilización de la función renal. La angioplastia técnicamente exitosa se acompaña de una mejoría de la función renal en un 15 a un 43% de los casos y una estabilización de la función renal en un 26 a un 50% de los casos. En los pacientes restantes continúa observándose un deterioro de la función renal.** Aunque en uno de estos estudios (Paulsen y col., 1999) se logró un seguimiento medio de más de 100 meses, en los estudios restantes el período de seguimiento generalmente ha sido breve a mediano, entre 1 y 3 años. También se han comunicado casos en los que la revascularización percutánea mejoró el control de la presión arterial y la función renal en un subgrupo de pacientes diabéticos con enfermedad arterial aterosclerótica (Zuccala y col., 1998).

Estenosis arterial renal inflamatoria

La arteritis de Takayasu es una de las causas de estenosis arterial renal en los niños y es la etiología responsable de la mayoría de los casos de estenosis arterial renal en los países del sudeste asiáticos. En estos pacientes se recurrió, en ausencia de enfermedad activa o inflamación, a la angioplastia para el alivio de la HRV y la prevención de la pérdida de función renal. En una serie de 24 pacientes de 5 a 16 años, todos ellos con una enfermedad inactiva, se logró una dilatación técnicamente exitosa en un 92% de los casos, con una tasa de reestenosis del 20% después de una media de 33 meses de seguimiento; las arterias reestenosadas fueron redilatadas de manera satisfactoria. En la mitad de los niños incluidos en este estudio se observó la curación de la hipertensión

Cuadro 7-10. *Efectos de la angioplastia sobre la función renal en pacientes con aterosclerosis*

Estudio	*Año*	*Nº de pacientes*	*Seguimiento (meses)*	*Mejoría (%)*	*Estables (%)*	*Empeoramiento (%)*
Martin y col.‡	1988	79	16	43		
Hayes y col.	1988	55	13		26†	74
Jensen y col.	1995	107	12		74*	26
Karagiannis y col.	1995	62	39	15	33	52
Zuccala y col.	1996	59	37	40	50	10
Paulsen y col.	1999	135	104	23	56	21

* Combinado con mejoría como resultado "beneficioso".
† Beneficio clínico: curación o mejoría de la presión arterial o la función renal.
‡ Población en estudio con deterioro de la función renal (creatinina >1,7 mg/dL), no se comunicaron casos de función renal estable.

y en la mitad restante se documentó una mejoría. En este estudio no se comunicaron complicaciones (Sharma y col., 1996). En un grupo ligeramente mayor de 31 niños (rango etario de 5 a 14 años) en los que se minimizó la importancia de la presencia de enfermedad activa se informó una tasa de éxito técnico del 87% con una tasa de reestenosis del 26% después de un seguimiento medio de 23 meses. Las tasas de curación, mejoría y fracaso clínico fueron del 31, el 61 y el 8%, respectivamente. Se comunicó una obstrucción aguda de la arteria renal que fue tratada en forma exitosa con una redilatación (Tyagi y col., 1997).

Estos excelentes resultados no fueron reproducidos en un estudio canadiense de menor envergadura (6 pacientes) en el cual solo se documentó un beneficio clínico en 1 paciente y en los 5 pacientes restantes se realizó un autotrasplante quirúrgico (D'Souza y col., 1998). En todos estos estudios se llegó a la conclusión de que en una estenosis extensa que comienza en el orificio de la arteria renal la ATP tenía muchas menos probabilidades de lograr un resultado satisfactorio.

También ha resultado exitoso el manejo con ATP de casos de estenosis arterial renal secundaria a un enfermedad de Takayasu en adultos (Dong y col., 1987; Deyu y col., 1998; Sharma y col., 1998). Estos estudios informaron una tasa de éxito técnico del 80%, con beneficio clínico global en aproximadamente un 85% de los casos.

En los niños

En los niños la estenosis arterial renal es causada por una variedad de trastornos, entre ellos la DF, el síndrome aórtico medio y la neurofibromatosis. En los países asiáticos un porcentaje significativo de los casos infantiles de estenosis arterial renal también se deben a la aortoarteritis (enfermedad de Takayasu). La principal limitación para la aplicación de la ATP en los niños fue la falta del equipo de menor tamaño adecuado. Las técnicas angiográficas y los métodos de visualización por imágenes digitales modernos han determinado que la ATP se convierta en una modalidad terapéutica primaria para el manejo de niños con HRV. La serie de mayor envergadura destinada a evaluar la ATP para el tratamiento de la DF en niños comprende 16 niños, 12 de ellos con un diagnóstico establecido de DF. En tres de estos pacientes se requirió una ATP secundaria. Globalmente, 9 pacientes se curaron y 2 mejoraron; en 5 niños el tratamiento fracasó y 4 de estos pacientes fueron tratados con una intervención quirúrgica. En este estudio la ATP fracasó en los tres pacientes con estenosis múltiples (ninguno de ellos tenía DF). En este estudio no se informaron complicaciones (Courtel y col., 1998).

Los resultados de estudios de menor envergadura en niños con DF también confirman el éxito técnico y la respuesta beneficiosa de la presión arterial con esta modalidad terapéutica (Lund y col., 1984; Millan y col., 1985; Chevalier y col., 1987; Simunic y col., 1990). La angioplastia se ha utilizado con éxito en niños de muy corta edad dado que se comunicaron casos de resultados satisfactorios en niños de 18, 15 e incluso 9 meses tratados con un equipo de angioplastia coronaria de pequeño calibre (Hofbeck y col.,1998; Lee y col., 1999; Liang y col., 1999).

COLOCACIÓN DE STENT ENDOVASCULAR

La experiencia creciente con la ATP ha permitido identificar las limitaciones de esta técnica, sobre todo en lo que respecta a las lesiones ateroscleróticas. Estas limitaciones se relacionan principalmente con lesiones del ostium de la arteria renal que en realidad consisten en la extensión de una placa aórtica hacia el orificio de la arteria renal. Estos casos representan un porcentaje significativo de estenosis arteriales renales asociadas con enfermedad aterosclerótica y el pliegue elástico de la placa ateromatosa determina que los resultados iniciales sean insatisfactorios y las reestenosis frecuentes. **Los stents arteriales renales son elementos auxiliares de la ATP introducidos con la intención de contrarrestar este pliegue y mejorar los resultados de la angioplastia, sobre todo en las lesiones ostiales. Casi todos los tratamientos con stents arteriales renales publicados en la literatura se han efectuado en pacientes con una estenosis arterial renal aterosclerótica** (estimados en alrededor del 97%) y con mucho menor frecuencia en casos de DF, trasplante de arterias renales y otros trastornos diversos de las arterias renales (Rees, 1999).

Los stents arteriales son tubos de malla de alambre radioopacos y expansibles que se han utilizado ampliamente en todo el sistema vascular periférico. La experiencia adquirida en otras áreas del sistema vascular y en el árbol biliar ha conducido a la aplicación de esta técnica en las arterias renales, aunque ninguno de los stents disponibles ha sido aprobado con esta finalidad por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos. Los stents disponibles en la actualidad incluyen los modelos Palmaz®, Strecker®, Wallstent® y Nitinol®. La expansión se produce espontáneamente como consecuencia de la extrusión del stent desde un catéter (autoexpansible) o mediante la insuflación de un balón sobre el cual se coloca previamente el stent (expandible por balón).

Técnica

Se han desarrollado varias técnicas para la colocación de stents en la arteria renal. En todos los casos es imperativo obtener un estudio angiográfico de alta calidad (inmediatamente antes de la colocación del stent en el lugar del procedimiento o en forma separada) para definir con claridad la lesión y evaluar longitud y diámetro del balón y el stent. El stent utilizado debe ser lo suficientemente largo para atravesar la lesión completa teniendo presente el acortamiento del stent en el momento de su expansión. Un stent demasiado largo en relación con la lesión es indeseable debido al riesgo de inducir una reacción hiperplásica de la íntima y comprometer segmentos sanos del vaso. Esto también puede dificultar el sitio apropiado para una derivación quirúrgica ulterior. En casos de lesiones ostiales el stent debe colocarse de manera que protruya 1 a 2 mm en la luz aórtica para prevenir una reestenosis debida al repliegue de la placa aórtica.

Indicaciones

Las indicaciones actuales para la colocación de un stent son un resultado insatisfactorio durante la ATP y la reestenosis después de una ATP. Los stents también se utilizan para tratar complicaciones de la angioplastia (disección arterial y colgajos de la íntima) y esta aplicación ha reducido de manera significativa la necesidad de intervención quirúrgica de emergencia para el tratamiento de estas complicaciones. **La colocación de un stent como tratamiento "primario" se está llevando a cabo con frecuencia creciente en casos de estenosis arterial renal en los que se considera improbable que la ATP por sí sola sea exitosa (lesiones ostiales).** Al igual que en el caso de la ATP en general se utiliza el acceso femoral a fin de evitar el riesgo de lesión de la arteria axilar por el equipo de mayor diámetro requerido para la colocación de un stent.

Resultados

Los cuadros 7-11 y 7-12 resumen los resultados de varios estudios en los que se evaluó la colocación de stents endovasculares en las arterias renales. La mayor parte de la experiencia publicada sobre stents en las arterias renales se realizó con el stent Palmaz®. Salvo en dos de los primeros estudios en los que se utilizaron los modelos Strecker® y Wallstent®, **la tasa de éxito de la colocación de stents ha sido sistemáticamente mayor al 95%** y en la mayoría de los estudios fue del 99 o el 100% (fig. 7-15). Períodos de seguimiento breves a moderados mostraron **una tasa de reestenosis después de la colocación del stent del 6 al 38%**. Un único estudio (Wilms y col., 1991) comunicó una tasa de reestenosis del 71%; sin embargo, en casi todas las grandes series contemporáneas se informaron tasas de reestenosis del 15 al 20%. **La reestenosis generalmente tiene lugar en el interior del stent debido a una reacción hiperplásica de la íntima.** En otros casos, la superficie luminal del stent está recubierta por un epitelio de la íntima de un espesor de aproximadamente 1 mm. Las arterias renales dilatadas con stent hasta un diámetro luminal de menos de 6 mm son más propensas a la reestenosis.

El cuadro 7-2 muestra la respuesta de la presión arterial a la revascularización renal mediante ATP y colocación del stent. Las bajas tasas de curación (31% como máximo) reflejan la naturaleza fisiopatológica de la enfermedad arterial renal aterosclerótica, en la que la estenosis a menudo se asocia con hipertensión

Cuadro 7-11. *Modificación de la presión arterial con la colocación de stents en las arterias renales*

Estudio	Año	Curados (%)	Mejorías (%)	Igual (%)
Kuhn y col.	1991	20	30	50
Wilms y col.	1991	27	36	37
Joffre y col.	1992	31	63	6
Hennequin y col.	1994	14	86	0
Rees y Snead	1994	11		
Raynaud y col.	1994	6	45	49
MacLeod y col.	1995	0	44	56
Van de Ven y col.	1995	0	75	25
Iannone y col.	1996	4	35	61
Henry y col.	1996	18	57	25
White y col.	1997		76*	24
Blum y col.	1997	16	62	22
Boisclair y col.	1997	6	61	33
Dorros y col.	1998	1	42	57
Tuttle y col.	1998	0	55	45
Fiala y col.	1998	0	53	47
Rodríguez-López y col.	1999	13	55	32
Burket y col.	2000		71*	29

* Tasa de "beneficio clínico" combinado.

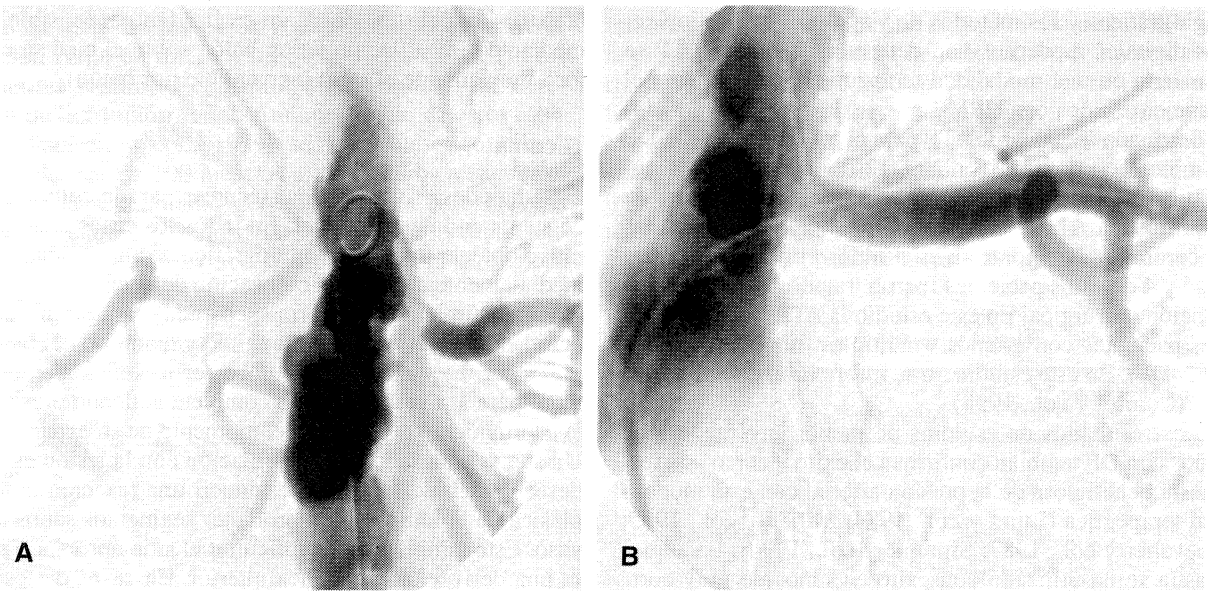


Fig. 7-15. A. Aortografía que revela una estenosis arterial renal izquierda de alto grado provocada por una placa aterosclerótica en el ostium arterial. **B.** La aortografía obtenida después de la colocación de un stent intravascular muestra la desaparición de la estenosis arterial renal izquierda.

Cuadro 7-12. *Modificaciones de la función renal con la colocación de stents arteriales renales*

Estudio	Año	Pacientes	Mejoría (%)	Estables (%)	Empeoramiento (%)
Kuhn y col.	1991	8	50	50	0
Wilms y col.	1992	11		91	9
Joffre y col.	1992	6	60	40	0
Hennequin y col.	1994	6	17	50	33
Rees y Snead	1994	124	37	37	26
MacLeod y col.	1995	16	25	44	31
Van de Ven y col.	1995	24	34	58	8
Iannone y col.	1996	31	36	46	18
White y col.	1997	44	20	75	5
Boisclair y col.	1997	17	41	35	24
Harden y col.	1997	32	34	34	32
Dorros y col.	1998	95		75*	25
Tuttle y col.	1998	73	13	76	11
Fiala y col.	1998	21	33	62	5
Rundback y col.	1998	54	29	71	0
Shannon y col.†	1998	21	42	29	29
Rodríguez-López y col.	1999	107		95	5
Burket y col.	2000	37	43	24	33

* Tasa de "beneficio clínico" combinado.
† Grupo de pacientes con un riñón único.

esencial y lesiones parenquimatosas renales concomitantes, descartando una explicación patológica sencilla para la hipertensión. En los casos de estenosis arterial renal aterosclerótica la intervención terapéutica se ha centrado en la revascularización con la finalidad de preservar la función renal. El cuadro 7-12 presenta el resultado de la colocación de un stent arterial renal (para preservar o mejorar la función renal) en varios estudios. Debido al carácter progresivo de la disfunción renal secundaria a una enfermedad vascular aterosclerótica en estos casos el beneficio clínico se define por la mejoría o la estabilización (interrupción de la progresión de la insuficiencia renal) de la función renal después de la revascularización. **Se documentó una mejoría de la función renal en un 13 a 60% de los pacientes y la estabilización de la función renal en un 24 a 75% de los casos; en los pacientes restantes continuó el proceso de disfunción renal progresiva.**

La situación más clara de NI tal vez sea representada por la estenosis arterial renal en un riñón único y es en este subgrupo de pacientes que puede observarse con mayor claridad el efecto de la revascularización sobre la función renal. En un estudio de 21 pacientes con este trastorno la colocación de un stent arterial renal produjo una mejoría del nivel sérico de creatinina en un 42% de los casos y una estabilización de la función renal en un 29% de los pacientes. En el grupo de los pacientes que mejoraron 4 dejaron de ser dependientes de la diálisis. Estos resultados se asociaron con una tasa de complicaciones mayores del 19% que incluyó un caso fatal temprano y un caso fatal tardío relacionados con el procedimiento (Shannon y col., 1998).

En el único estudio prospectivo en el que se comparó ATP sola contra ATP más colocación de stent arterial en pacientes con aterosclerosis del ostium renal 85 pacientes fueron aleatorizados en ambos grupos de tratamiento. La tasa de éxito técnico fue mayor en el grupo tratado con ATP más stent (88 frente a 57%) y la tasa de permeabilidad arterial a los 6 meses fue del 75% en el grupo tratado con ATP más stent y del 29% en el grupo tratado solo con ATP. Entre los pacientes con procedimientos primarios exitosos la tasa de reestenosis fue del 14% en los pacientes tratados con stents y del 48% en los pacientes tratados con ATP sola. En 12 (de 42) pacientes del grupo tratado con ATP sola se requirió la colocación de un stent por fracaso temprano o tardío de la ATP. **Este estudio refleja el mayor éxito global de la ATP más colocación de stent comparado con ATP sola en pacientes con estenosis aterosclerótica del ostium arterial renal y probablemente justifique la tendencia creciente a la dilatación primaria con stent en este subgrupo a fin de evitar un procedimiento secundario** (Van de Ven y col., 1999).

Complicaciones

Las complicaciones de la colocación de un stent en la arteria renal son las mismas que las de la ATP renal más las que se asocian con la inserción del stent. En este sentido, la incidencia de complicaciones en el sitio de acceso es mayor debido al mayor diámetro de la punción arterial requerida. La incidencia de lesión y disección de la íntima es menor que la de la ATP dado que el propio procedimiento de colocación de un stent es el tratamiento indicado para estas complicaciones. Si bien se observó una mayor incidencia de nefrotoxicidad por agente de contraste debido al mayor volumen de la carga de contraste administrada, la utilización creciente de dióxido de carbono como agente de contraste podría reducir la incidencia de esta complicación. La literatura médica consigna raros casos de infección endovascular secundaria a la colocación de un stent arterial renal, los que remitieron después de un tratamiento conservador con antibióticos por vía IV (Gordon y col., 1996) o progresaron hacia la formación de un aneurisma micótico de la aorta y la arteria renal que obligó a una cirugía resectiva y de reconstrucción vascular (Deitch y col., 1998).

La tasa de complicaciones mayores (incluidos casos fatales) varió entre el 0 y el 20% (cuadro 7-13). La tasa de complicaciones menores varió entre el 0 y el 40% de los casos. En casi todas las grandes series se comunicaron casos fatales relacionados con el procedimiento, con una incidencia global de alrededor de un 3%. Estas observaciones subrayan el hecho de que la ATP con colocación de stent no es un procedimiento inocuo y se asocia con un riesgo definido. La revisión de las complicaciones asociadas con la colocación de stent en 50 pacientes reveló una tasa de complicaciones del 20%; un 10% de los pacientes experimentó complicaciones mayores y se comunicó una tasa de embolias por colesterol del 10% (Beek y col., 1997).

Las complicaciones asociadas con la ATP más colocación de stent no resultaron ser significativamente distintas de las complicaciones asociadas con la ATP sola en un estudio en el que se compararon ambas modalidades. Específicamente la tasa de complicacio-

Cuadro 7-13. *Complicaciones de los stents arteriales renales*

Estudio	Año	Mayores* (%)	Menores (%)	Mortalidad† (%)
Kuhn y col.	1991	20	40	0
Wilms y col.	1991	9	9	0
Joffre y col.	1992		13	0
Hennequin y col.	1994	0	20	0
Raynaud y col.	1994			
MacLeod y col.	1995	10	31	3
Iannone y col.	1996	20	28	3
Henry y col.	1996	2	0	0
White y col.	1997	2	8	0
Blum y col.	1997	0	4	0
Boisclair y col.	1997	21	12	0
Harden y col.	1997	13	10	3
Dorros y col.	1998	1	14	1
Tuttle y col.	1998	4	19	0
Fiala y col.	1998	5	24	0
Rundback y col.	1998	9	0	4
Rodríguez-López y col.	1999	3	7	3
Burket y col.	2000	1	4	

* Incluye cirugía de emergencia y mortalidad.
† Mortalidad relacionada con el procedimiento exclusivamente.

nes hemorrágicas fue del 19% en ambos grupos, la tasa de embolias por colesterol fue del 10% en ambos grupos y la de formación de seudoaneurisma y traumatismo de la arteria renal en el sitio de acceso fue ligeramente mayor en el grupo tratado con colocación de stent (7 frente a 5%). El deterioro transitorio de la función renal secundario al efecto nefrotóxico del agente de contraste se observó en un 24% de los pacientes tratados con ATP sola y un 21% de los pacientes tratados con ATP más colocación de stent (Van de Ven y col., 1999).

OTRAS ENFERMEDADES ARTERIALES RENALES

Aneurismas de la arteria renal

Un aneurisma de la arteria renal es una dilatación localizada de la arteria renal principal o una de sus ramas como consecuencia del debilitamiento del tejido elástico y la capa media de la pared arterial. La incidencia estimada de esta lesión en la población general varía entre el 0,09% y el 0,3%. **Los aneurismas de la arteria renal pueden revestir importancia clínica debido a su relación causal con la hipertensión, aparición de síntomas locales y riesgo de ruptura catastrófica en ciertas situaciones** (Novick, 1982). Según la clasificación de Poutasse (1975), **existen cuatro tipos fundamentales de aneurismas de la arteria renal: saculares, fusiformes, disecantes e intrarrenales** (fig. 7-16).

Loa **aneurismas saculares** representan el tipo más frecuente y constituyen cerca del 75% de los aneurismas de la arteria renal. Estas lesiones generalmente comprometen la bifurcación de la arteria renal, tal vez debido a una debilidad intrínseca de la pared arterial en esta zona. La localización de estos aneurismas determina una alta frecuencia de compromiso de las ramas de la arteria renal. La incidencia de aneurismas bilaterales o múltiples es de alrededor del 25%. Estos aneurismas pueden asociarse con degeneración aterosclerótica secundaria, calcificaciones intramurales o ambos trastornos. Los aneurismas incompletamente calcificados pueden volverse blandos, delgados y ulcerados entre las zonas calcificadas, lo que predispone a la ruptura. Además de romperse de modo espontáneo, en ocasiones los aneurismas saculares erosionan la vena renal o la pelvis renal. Los aneurismas saculares también presentan a veces formación de trombos, lo que en raros casos conduce a embolias renales periféricas.

Los **aneurismas fusiformes** se presentan como una dilatación de la totalidad de un segmento de la arteria renal hasta alcanzar un diámetro 3 a 4 veces mayor que el normal. La longitud de estos aneurismas varía entre 1 y 3 cm y en general las lesiones no son calcificadas. Estos aneurismas se observan con mayor frecuencia en pacientes jóvenes con hipertensión y una lesión fibrosa estenosante de la arteria renal. Los aneurismas fusiformes en realidad representan una dilatación posestenótica y pueden afectar la arteria renal o una de sus ramas. La complicación principal de esta lesión es la trombosis del segmento arterial afectado secundaria a una enfermedad vascular estenosante progresiva.

Los **aneurismas disecantes** son consecuencia de un desgarro de la membrana elástica interna de la arteria renal; a medida que la sangre fluye a través de la solución de continuidad separa la íntima del resto de la pared arterial. En algunos casos la disección reingresa en la luz arterial en un área distal con preservación de la función renal. En otros casos se observa una trombosis arterial que conduce al infarto renal o la ruptura del aneurisma con hemorragia resultante. Con mayor frecuencia los aneurismas disecantes son complicaciones del compromiso arterial renal por aterosclerosis, fibroplasia de la íntima o fibroplasia perimedial. Más raramente un aneurisma disecante de la arteria renal representa una extensión de un aneurisma disecante aórtico.

Los **aneurismas arteriales intrarrenales** son de origen mixto y pueden ser congénitos, postraumáticos, iatrogénicos o neoplásicos o asociarse con una poliarteritis nudosa. Estas lesiones por lo general son saculares o fusiformes y a veces están calcificadas. Los aneurismas intrarrenales representan aproximadamente un 17% de todos los aneurismas renales y tienden a la ruptura. Los aneurismas intrarrenales secundarios a un traumatismo no penetrante o una biopsia renal cerrada a veces remiten espontáneamente con observación expectante.

En general la presencia de un aneurisma de la arteria renal debe sospecharse cuando la radiografía simple del abdomen revela la presencia de calcificaciones anulares en el hilio renal o en su vecindad. Estas calcificaciones se observan en alrededor de un 50% de los casos. **La mayoría de los aneurismas de la arteria renal son pequeños y asintomáticos.** Las manifestaciones clínicas más frecuentes son hipertensión, dolor subcostal o en el flanco, hematuria, un soplo abdominal y, en raros casos, una masa pulsátil palpable. La HRV se comunicó en el 15 a 75% de los pacientes y puede deberse a flujo sanguíneo turbulento en el interior de la lesión, estenosis arterial asociada, disección arterial, formación de una fístula arteriove-

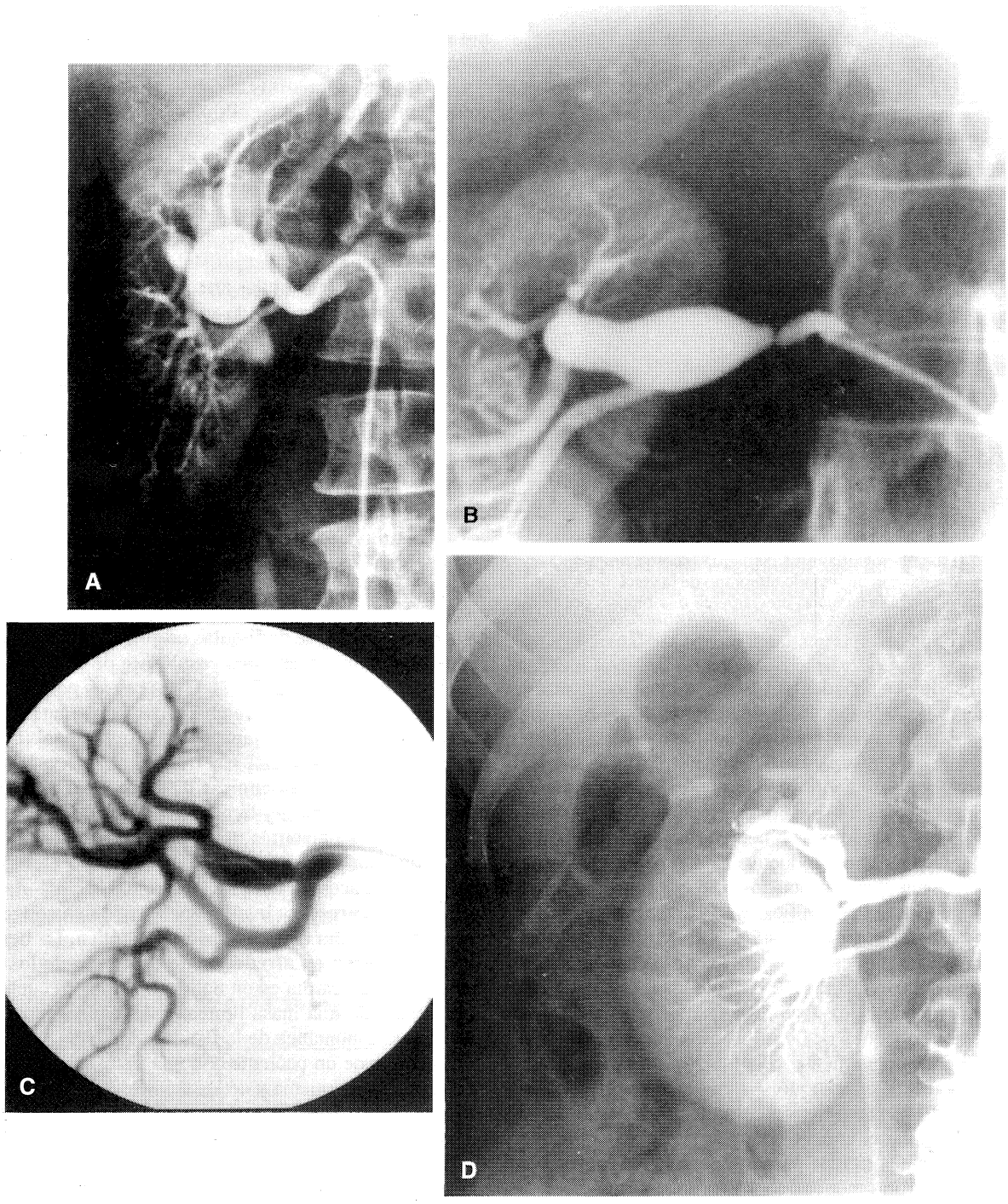


Fig. 7-16. Arteriografías renales selectivas que revelan los cuatro tipos de aneurismas de la arteria renal. **A.** Aneurisma sacular localizado en la bifurcación de la arteria renal principal. **B.** Aneurisma fusiforme en un área distal a una estenosis de la arteria renal principal. **C.** Aneurisma disecante que compromete una rama de la arteria renal. **D.** Aneurisma intrarrenal.

nosa o compresión de las ramas arteriales vecinas por un aneurisma de gran tamaño. **Las complicaciones de los aneurismas de la arteria renal incluyen disección periférica, trombosis arterial con infarto renal, embolias originadas de trombos murales en el interior de un aneurisma, uropatía obstructiva, erosión de una vena con formación de una fístula arteriovenosa y ruptura espontánea con hemorragia resultante. Los factores que predisponen a la ruptura de un aneurisma incluyen ausencia de calcificación o calcificación incompleta, diámetro mayor de 2 cm, coexistencia de hipertensión y embarazo.**

La presencia de un aneurisma de la arteria renal pequeño (< 2 cm) y completamente calcificado en un paciente normotenso asintomático no requiere intervención quirúrgica. Estas lesiones pueden seguirse con radiografías sim-

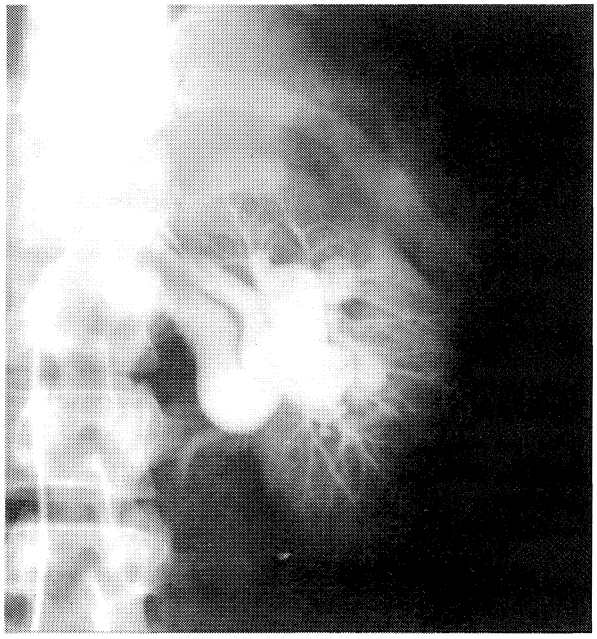


Fig. 7-17. Esta arteriografía renal izquierda muestra una fístula arteriovenosa renal con un llenado temprano de la vena renal. En este paciente se había efectuado previamente una biopsia por punción del riñón izquierdo.

ples del abdomen seriadas para detectar una modificación del tamaño de la lesión. En los siguientes casos de aneurisma de la arteria renal está indicada la intervención quirúrgica independientemente del tamaño de la lesión: 1) aneurisma asociado con isquemia renal e hipertensión, 2) aneurisma disecante, 3) aneurisma asociado con síntomas locales como dolor lumbar o hematuria, 4) aneurisma en una mujer en edad reproductiva con probabilidades de concebir, 5) aneurisma asociado con una estenosis arterial renal funcionalmente significativa, 6) aneurisma con evidencia radiográfica de expansión en radiografías seriadas o 7) aneurisma que contiene un trombo detectable en la angiografía con evidencias de embolia distal.

En ausencia de los factores mencionados antes los aneurismas pequeños (< 2 cm) asintomáticos no calcificados o incompletamente calcificados pueden tratarse con observación expectante. Estos pacientes deben ser seguidos en forma regular con estudios seriados de TC o RM para evaluar el tamaño del aneurisma. No es posible establecer pautas rígidas para la intervención quirúrgica en pacientes asintomáticos con aneurismas mayores de 2 cm de diámetro no asociados con ninguno de los criterios enunciados antes. La información disponible avala la resección quirúrgica de la lesión si los aneurismas no se encuentran completamente calcificados o se localizan en el interior del riñón debido a la mayor propensión a la ruptura de este tipo de lesiones.

Fístula arteriovenosa renal

Las fístulas arteriovenosas renales son lesiones relativamente infrecuentes que por lo general se detectan durante el transcurso de una evaluación angiográfica por una presunta enfermedad renal o renovascular. Existen tres categorías de fístulas arteriovenosas renales: congénitas, idiopáticas y adquiridas (Tynes y col., 1970; Novick, 1982).

Las **fístulas congénitas** tienen una configuración varicoide o angiomatosa con múltiples comunicaciones entre arterias y venas. Estas fístulas generalmente son irrigadas por una rama de la arteria renal de calibre normal. El aspecto angiográfico consiste en múltiples canales venosos pequeños intercomunicados con una disminución de la irrigación parenquimatosa renal distal y un llenado temprano de la vena renal. Estas fístulas representan un 22 a un 25% de todas las fístulas arteriovenosas renales, afectan igualmente a personas de ambos sexos y por lo general no provocan síntomas antes de la adultez.

Las **fístulas idiopáticas** son solitarias, no presentan una configuración varicoide y no tienen causa aparente. Estas lesiones representan solo un 3 a un 5% de todas las fístulas arteriovenosas renales. Estas fístulas se llaman *idiopáticas* debido a que su aspecto angiográfico es similar al de las fístulas arteriovenosas adquiridas pero su causa es incierta.

Las **fístulas adquiridas** son las más frecuentes y representan un 70 a un 75% de todas las fístulas arteriovenosas renales. En estos casos la angiografía revela comunicaciones solitarias entre una arteria y una vena. **La causa más frecuente de fístulas adquiridas sin duda es el traumatismo iatrogénico resultante de una biopsia renal por punción** (fig. 7-17). Otras causas posibles incluyen carcinoma renal, traumatismos penetrantes o no penetrantes del riñón, inflamación y cirugía renal (p. ej., nefrectomía total o parcial y nefrolitotomía).

Las manifestaciones clínicas de una fístula arteriovenosa renal dependen del tamaño de la lesión. **Cerca de un 75% de los pacientes presentan un soplo abdominal**, el que por lo general es intenso, de tono elevado y continuo y se acentúa durante la sístole. **Un 50% de estos pacientes presenta insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomegalia e hipertensión diastólica. La hematuria se observa en alrededor de un tercio de los pacientes**, la taquicardia es un hallazgo menos frecuente y la presencia de una masa lumbar palpable secundaria a una ruptura espontánea de la fístula es un hallazgo raro.

El manejo de un paciente con una fístula arteriovenosa depende de la misma y de las manifestaciones clínicas asociadas. En pacientes con un carcinoma renal, evidentemente está indicada la nefrectomía inmediata. **Alrededor de un 70% de las fístulas secundarias a una biopsia renal por punción cierran de modo espontáneo en el curso de 18 meses.** En un pequeño porcentaje de fístulas detectadas inmediatamente después de un traumatismo renal también se ha documentado el cierre espontáneo de la lesión. Por lo tanto, en ausencia de síntomas significativos relacionados con la fístula el tratamiento inicial más apropiado es la observación expectante.

El tratamiento de las fístulas arteriovenosas renales está indicado en pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca, hematuria severa, evidencias de expansión de la lesión en las angiografías seriadas, ruptura o insuficiencia renal progresiva. En los casos en los que se encuentre indicado un tratamiento específico debe intentarse un procedimiento que preserve el riñón.

La oclusión angiográfica transcateteral es una opción terapéutica no quirúrgica disponible **que se ha utilizado sobre todo para el tratamiento de pacientes con fístulas secundarias a una biopsia por punción**, en las que los vasos arteriovenosos interconectantes por lo general son pequeños. En fecha más reciente se ha realizado la oclusión transcateteral de fístulas congénitas o idiopáticas con un espiral ("coil") de acero inoxidable.

Se han empleado diversos procedimientos para el tratamiento quirúrgico de las fístulas arteriovenosas renales. **La mayor parte de las fístulas congénitas o varicoides se ha tratado mediante una nefrectomía total o parcial** debido a la dificultad de resecar los numerosos vasos comunicantes de pequeño calibre. En los pacientes con fístulas idiopáticas o adquiridas generalmente se observa una comunicación aislada entre la arteria y la vena, lo que permite frecuentemente la obliteración quirúrgica de la fístula con preservación del riñón afectado.

Trombosis o embolia de la arteria renal

Los trastornos tromboembólicos de la arteria renal pueden presentarse como síndromes clínicos fulminantes que amenazan la vida del paciente o ser completamente asintomáticos y descubrirse durante la autopsia (Hoxie y Coggins, 1940; Schoenbaum y col., 1971). El cuadro 7-14 presenta las diversas causas de trombosis o embolia aguda de la arteria renal. El término *embolia paradójica* se refiere a la situación en la que un coágulo originado en la circulación venosa accede a la circulación arterial sistémica a través de una comunicación intracardíaca.

La trombosis de la arteria renal afecta por lo general los tercios proximal o medio de la arteria renal principal, mientras que la embolia arterial renal usualmente afecta a las ramas arteriales periféricas. La obstrucción arterial aguda se observa con mayor frecuencia del lado izquierdo debido al ángulo más agudo que forman la arteria renal izquierda y la aorta. La obstrucción arterial renal postraumática también es más frecuente del lado izquierdo, posiblemente debido a que el ángulo agudo entre la arteria renal izquierda (más corta) y la aorta predispone a una ruptura de la íntima con reducción de la velocidad del flujo renal.

Los síntomas asociados con estos trastornos son sumamente variables. La obstrucción arterial renal bilateral se presenta con una insuficiencia renal oligúrica rápidamente progresiva, mientras que la obstrucción crónica de una sola arteria renal puede pasar inadvertida debido al desarrollo de circulación colateral. El síntoma más frecuente consiste en un dolor lumbar o abdominal sordo, a menudo asociado con náuseas, vómitos y fiebre. Otros hallazgos posibles son hipertensión, albuminuria, hematuria microscópica, leucocitosis y aumento del nivel sérico de lacticodeshidrogenasa.

Los pacientes con una oclusión embólica arterial renal unilateral generalmente tienen una enfermedad extrarrenal grave subyacente y por este motivo a menudo es conveniente recurrir a un tratamiento conservador con anticoagulación sistémica o a la tromboembolectomía transcateteral percutánea (Millan y col., 1978; Hamilton, 1996). En los casos de trombosis arterial renal traumática unilateral a menudo también existen lesiones graves asociadas y por este motivo los resultados de la reconstrucción vascular con frecuencia son insatisfactorios salvo que la operación se lleve a cabo varias horas después del episodio traumático. En presencia de un riñón contralateral normal se desaconseja el tratamiento quirúrgico de este grupo de pacientes. En la actualidad la infusión intraarterial percutánea de un agente fibrinolítico (p. ej., la estreptocinasa) posibilita un enfoque no quirúrgico para el tratamiento de la trombosis arterial renal aguda (Hamilton, 1996).

La reconstrucción renovascular por lo general está indicada en una trombosis o embolia que afecta ambas arterias renales o la arteria de un riñón único. No obstante, si en estos pacientes los estudios angiográficos y con isótopos radiactivos revelan una circulación colateral importante que preserva la viabilidad renal, puede justificarse un intento terapéutico inicial con una de las modalidades no quirúrgicas mencionadas antes.

Cuadro 7-14. *Causas de trombosis y embolia de la arteria renal*

Trombosis de la arteria renal
Traumatismos penetrantes o no penetrantes
Angiografía aórtica o renal
Aterosclerosis de aorta o arteria renal
Displasia fibrosa de la arteria renal
Policitemia vera
Cateterización de la arteria umbilical en neonatos
Inflamación de la arteria renal
Sífilis
Poliarteritis
Tromboangitis obliterante
Embolia de la arteria renal
Endocarditis bacteriana
Vegetaciones valvulares cardíacas asépticas
Cirugía cardíaca a cielo abierto
Fibrilación auricular
Aneurisma sacular de la arteria renal
Tumor cardíaco
Infarto agudo de miocardio
Aneurisma ventricular
Embolia "paradójica"

Neurofibromatosis

La neurofibromatosis de las arterias renales es un trastorno hereditario congénito que se caracteriza por la presencia de manchas de color café con leche en la piel, neurofibromas cutáneos, tumores del SNC, trastornos esqueléticos y, más raramente, gigantismo (Grad y Rance, 1972; Tilford y Kelsch, 1973). **La hipertensión presente en pacientes con una neurofibromatosis por lo general se debe a una estenosis de la arteria renal**; con menor frecuencia, la hipertensión puede ser consecuencia de un feocromocitoma o una coartación de la aorta. Las anormalidades vasculares comprometen los riñones, el corazón y el tracto gastrointestinal y consisten en fibrosis y engrosamiento de la íntima, proliferación del tejido nervioso en el interior

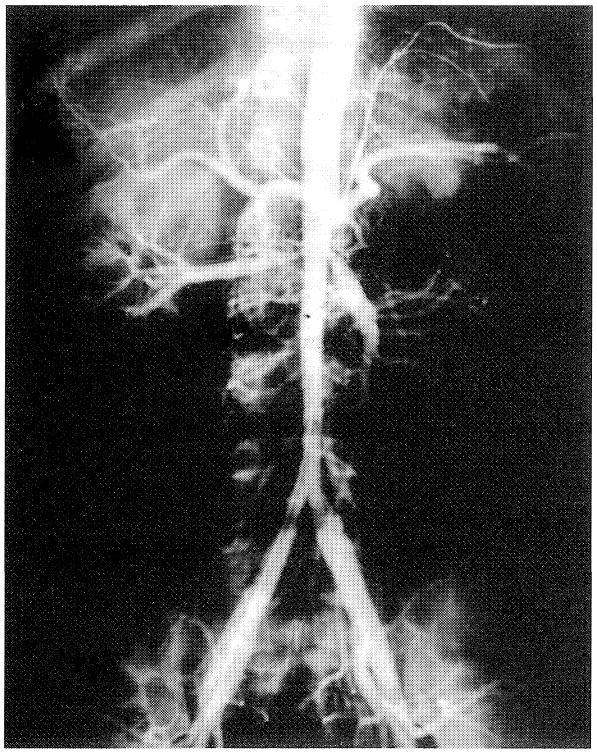


Fig. 7-18. La aortografía en un niño con el síndrome aórtico medio muestra una hipoplasia de la aorta abdominal y una estenosis arterial renal derecha.

de la pared arterial, proliferaciones nodulares perivasculares y, más raramente, dilataciones aneurismáticas. En los riñones la estenosis arterial generalmente afecta el nacimiento o el tercio proximal de la arteria renal principal y en estos casos el aspecto angiográfico puede ser idéntico al de la fibroplasia de la íntima. Estos pacientes por lo general son jóvenes y el tratamiento de elección de la HRV asociada generalmente consiste en una revascularización renal.

Síndrome aórtico medio

El síndrome aórtico medio es un trastorno raro que afecta a niños o adultos jóvenes y se caracteriza por una arteritis estenosante inespecífica que afecta la aorta y sus ramas principales, incluidas las arterias renales (fig. 7-18). **Se considera que este trastorno representa una forma de enfermedad de Takayasu** y se sospecha un mecanismo patogénico autoinmune (Kaufman, 1973). Esta enfermedad puede afectar severamente la aorta subdiafragmática o no comprometer la aorta y afectar sobre todo los vasos renales o esplácnicos. La evolución natural no se conoce bien debido a que la mayoría de los casos se diagnostican cuando la afección ya ha producido una estenosis arterial renal significativa en pacientes jóvenes sin factores de riesgo importantes, los que necesitan una revascularización temprana. Dado que el proceso inflamatorio por lo general no afecta las arterias ilíacas el tratamiento quirúrgico de elección es el autotrasplante renal.

Obstrucción extrínseca

Si bien se han comunicado casos de obstrucción extrínseca de la arteria renal, este trastorno es sumamente raro (Silver y Clements, 1976). Algunos de los factores sugeridos que contribuirían en el proceso incluyen la compresión por tejido nervioso, fibras musculocutáneas o pilares del diafragma. Otras causas posibles de fibrosis perivascular extrínseca incluyen inflamación, traumatismos, tumores o una irradiación previa.

Riñón de Page

En 1934 Page (1939) creó un modelo de hipertensión dependiente de la renina envolviendo el riñón de un perro en celofán. En este modelo la remoción de la cubierta de celofán revirtió la hipertensión. **El equivalente clínico de este modelo de hipertensión es representado por el riñón comprimido por un proceso subcapsular o perirrenal que provoca isquemia renal, lo que induce la hipersecreción homolateral de renina y la supresión de la secreción de renina por el riñón contralateral. Las causas del proceso perinéfrico incluyen traumatismos no penetrantes, biopsia renal cerrada, anticoagulación o hemorragia proveniente de un tumor.**

El diagnóstico de riñón de Page depende de la presencia de un hematoma circundante o una seudocápsula fibrosa compresiva. El estudio mediante ecografía, TC o RM localiza el hematoma o la cápsula fibrosa.

El tratamiento del riñón de Page tiene por finalidad preservar la función renal y curar la hipertensión. Se ha recurrido al tratamiento con fármacos antihipertensivos, la evacuación percutánea del hematoma perirrenal, el drenaje del hematoma a cielo abierto y la nefrectomía (Suffrin, 1975).

Algunos casos de riñón de Page agudo con hipertensión de novo han remitido espontáneamente. Un hematoma compresivo puede reabsorberse sin formar una seudocápsula fibrosa adherente. El tratamiento con fármacos antihipertensivos puede permitir el control de la presión arterial hasta la resolución del hematoma. La persistencia del hematoma es indicación para su drenaje percutáneo o quirúrgico.

Enfermedad parenquimatosa renal

La hipertensión mediada por la renina puede ser secundaria a una diversidad de enfermedades parenquimatosas renales. Los pacientes con pielonefritis crónica tienen una incidencia de hipertensión de entre 5 y 10%. El mecanismo de la hipertensión mediada por la renina en estos riñones con cicatrices segmentarias consiste en la isquemia de la corteza renal relativamente normal en la vecindad de áreas de fibrosis intersticial, en cuyo interior se observan vasos sanguíneos pequeños con un aumento de espesor de la íntima. Otros trastornos renales capaces de provocar hipertensión incluyen hidronefrosis, hipoplasia o displasia congénitas, hipoplasia segmentaria (riñón de Ask-Upmark), reflujo vesicoureteral, carcinoma de células renales, quistes benignos, tumor de Wilms, nefritis por radiaciones o tumores de las células yuxtaglomerulares.

BIBLIOGRAFÍA

Aguilera G: Factors controlling steroid biosynthesis in the zona glomerulosa of the adrenal. J Steroid Biochem Mol Biol 1993;45:147-151.

Arendshorst WJ, Finn WF: Renal hemodynamics in the rat before and during inhibition of angiotensin II. Am J Physiol 1977;233:F290-F297.

Atlas SA, Laragh JH, Sealey JE, Hesson TE: An inactive, prorenin-like substance in human kidney and plasma. Clin Sci 1980;59(Suppl 6):29s-33s.

Baboolal K, Evans C, Moore RH: Incidence of end-stage renal disease in medically treated patients with severe bilateral atherosclerotic renovascular disease. Am J Kidney Dis 1998;31:971-977.

Baert AL, Wilms G, Amery A, et al: Percutaneous transluminal renal angioplasty: Initial results and long-term follow-up in 202 patients. Cardiovasc Intervent Radiol 1990;13:22-28.

Bedoya L, Ziegelbaum M, Vidt DG, et al: The effect of baseline renal function on the outcome following renal revascularization, Cleve Clin J Med 19R9;59:415-421.

Beek FJ, Kaatee R, Beutler JJ, et al: Complications during renal artery stent placement for atherosclerotic ostial stenosis. Cardiovasc Intervent Radiol 1997;20:184-190.

Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C: Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. Am J Kidney Dis 1999;33:840-850.

Blake WD, Wegria R, Ward HP, Frank CW: Effect of renal constriction on excretion of sodium and water. Am J Physiol 1950;163:422.

Blantz RC, Konnen KS, Tucker BJ: Angiotensin II effects glomerular microcirculation and ultrafiltration coefficient of the rat. J Clin Invest 1976;57:419-434.

Blum U, Krumme B, Flugel P, et al: Treatment of ostial renal-artery stenoses with vascular endoprostheses after unsuccessful balloon angioplasty. N Engl J Med 1997;336:459-465.

Boisclair C, Therasse E, Oliva VL, et al: Treatment of renal angioplasty failure by percutaneous renal artery stenting with Palmaz stents: Mid term technical and clinical results. AJR Am J Roentgenol 1997;168:245-251.

Bonelli FS, McKusick MA, Textor SC, et al: Renal artery angioplasty: Technical results and clinical outcome in 320 patients. Mayo Clin Proc 1995;70:1041-1052.

Braun-Menendez E, Fasciolo JC, Leloir LR, Munoz JM: The substance causing renal hypertension. J Physiol 1940;98:283.

Bredenberg CE, Sampson LN, Ray FS, et al: Changing patterns in surgery for chronic renal artery occlusive diseases. J Vasc Surg 1992;15:1018-1024.

Brentjens JR, Matsuo S, Andres GA, et al: Gametes contain angiotensin converting enzyme (kininase 11). Experientia 1986;42:399-402.

Bright R: Reports of Medical Cases, Selected with a View of Illustrating Symptoms and Cure of Disease hy Reference to Morbid Anatomy. London, Longman Group, 1827.

Brunner HR, Laragh JH, Baer L, et al: Essential hypertension: Renin and aldosterone, heart attack and stroke. N Engl J Med 1972;286:441-449.

Bumpus FM, Schwarz H, Page IH: Synthesis and pharmacology of the octapeptide angiotensin. Science 1957;125:886.

Buonocore E, Meaney TF, Borkowski GP, et al: Digital subtraction angiography of the abdominal aorta and renal arteries. Comparison with conventional aortography. Radiology 1981,139:281-286.

Burket MW, Cooper CJ, Kennedy DJ, et al: Renal artery angioplasty and stent placement: Predictors of a favorable outcome. Am Heart J 2000: 139:64-71.

Butler AM: Chronic pyelonephritis and arterial hypertension. J Clin Invest 1937; 16:889.

Canzanello VJ, Millan VG, Spiegel JE, et al: Percutaneous transluminal renal angioplasty in management of atherosclerotic renovascular hypertension: Results in 100 patients. Hypertension 1989;13:163-172.

Caridi JG, Stavropoulos SW, Hawkins IF Jr: Carbon dioxide digital subtraction angiography for renal artery stent placement. J Vasc Interv Radiol 1999;10:635-640.

Carrell RW, Pemberton PA, Boswell DR: The serpins: Evolution and adaptation in a family of protease inhibitors. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1987;52:527-535.

Case DB, Laragh JH: Reactive hyperreninemia in renovascular hypertension after angiotensin blockage with saralasin or converting enzyme inhibitor. Ann Intern Med 1979;91:153-160.

Chaikof EL, Smith RB, Salam AA, et al: Ischemic nephropathy and concomitant aortic disease. A ten-year experience. J Vasc Surg 1994;19:135-148.

Chappell M, Ferrario C: Angiotensin-(1-7) in hypertension. Curr Opir Nephrol Hypertens 1999;8:231-235.

Chavan A, Hausmann D, Brunkhorst R: Intravascular ultrasound to establish the indication for renal angioplasty. Nephrol Dial Transplant 1998;13:1583-1584.

Chen R, Novick AC, Pohl M: Reversible renin mediated massive proteinuria successfully treated by nephrectomy. J Urol 1995;153:133-134.

Chevalier RL, Tegtmeyer CJ. Gomez RA: Percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension in children. Pediatr Nephrol 1987;1 :89-98.

Choudhri AH, Cleland JGF, Rowlands PC, et al: Unsuspected renal artery stenosis in peripheral vascular disease. BMJ I 990;301:1197-1198.

Corradl B, Malberti F, Farini M, et al: Chronic renal failure due to atheromatous renovascular disease in the elderly. Contrib Nephrol 1993:105:167-171.

Courtel JV, Soto B, Niaudet P, et al: Percutaneous transluminal angioplasty of renal artery stenosis in children. Pediatr Radiol 1998;28:59-63.

Danilov SM, Faerman Al. Printseva OYU, et al: Immunohistochemical study of angiotensin-converting enzyme in human tissues using monoclonal antibodies. Histochemistry 1987;87:487-490.

Dean RH, Callis JT, Smith BM, Meacham PW: Failed percutaneous transluminal renal angioplasty: Experience with lesions requiring operative interventions. J Vasc Surg 1987;6:301-307.

Dean RH, Tribble RW, Hansen IU, et al: Evolution of renal insufficiency in ischemic nephropathy. Ann Surg 1991;213:446-456.

De Cobelli F, Venturini M, Vanzulli A, et al: Renal arterial stenosis: Prospective comparison of color Doppler US and breath-hold, three-dimensional, dynamic, gadolinium-enhanced MR angiography. Radiology 2000;214:373-380.

Deitch JS, Hansen KJ, Regan JD, et al: Infected renal artery pseudoaneurysm and mycotic aortic aneurysm after percutaneous transluminal renal artery angioplasty and stent placement in a patient with a solitary kidney. J Vasc Surg 1998;28:340-344.

Deyu Z, Lisheng L, Ruping D, et al: Percutaneous transluminal renal angioplasty in aortoarteritis. Int J Cardiol 1998;66(Suppl l):S205-S211.

Dondi M: Captopril renal scintigraphy with 99mTc-mercaptoacetyltriglycine (99mTc-MAG3) for detecting renal artery stenosis. Am J Hypertens 1991;4:737S-740S.

Dong ZJ, Li SH, Lu XC: Percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension in arteritis: Experience in China. Radiology 1987;162:477-479.

Dorros G, Jaff M, Mathiak L, et al: Four-year follow-up of Palmaz-Schatz sent revascularization as treatment for atherosclerotic renal artery stenosis. Circulation 1998;98:642-647.

Dotter CT, Judkins MP: Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of its application. Circulation 1964;30:654.

D'Souza SJ, Tsai WS, Silver MM, et al: Diagnosis and management of stenotic aorto-arteriopathy in childhood. J Pediatr 1998;132:1016-1022.

Dzau VJ, Ellison KE, Brody T, et al: A comparative study of the distributions of renin and angiotensinogen messenger ribonucleic acids in rat and mouse tissues. Endocrinology 1987;120:2334-2338.

Egido J: Vasoactive hormones and renal sclerosis. Kidney Int 1996;49: 587-597.

Ehlers MR, Riordan JF: Angiotensin-converting enzyme: New concepts concerning its biological role. Biochemistry 1989;28:5311-5318.

Eldrup-Jorgensen J, Harvey HR, Sampson LN, et al: Should percutaneous transluminal renal artery angioplasty be applied to ostial renal artery atherosclerosis? J Vasc Surg 1995;21:909-914; discussion 914-915.

Eng E, Veniant M, Floege J, et al: Renal proliferative and phenotypic changes in rats with two-kidney, one-clip Goldblatt hypertension. Am J Hypertens 1994;7: 177-185.

Erbsloh-Moller B, Dumas A, Roth D, et al: Furosemide-^{131}I-hippuran renography after angiotensin-converting enzyme inhibition for the diagnosis of renovascular hypertension. Am J Med 1991;90:23-29.

Erturk E, Novick AC, Vidt DG, Cunningham R: Secondary renal revascularization for recurrent renal artery stenosis. Cleve Clin J Med 1989;56: 427-431.
Eyler WR, Clark MD, Garman JE, et al: Angiography of the renal areas including a comparative study of renal arterial stenosis in patients with and without hypertension. Radiology 1962;78:879.
Fergany A, Kolettis P, Novick AC: The contemporary role of extraanatomical surgical renal revascularization in patients with atherosclerotic renal artery disease. J Urol 1995;153:1798-1802.
Fiala LA, Jackson MR, Gillespie DL, et al: Primary stenting of atherosclerotic renal artery ostial stenosis. Ann Vasc Surg 1998;12:128-133.
Fine MJ, Kapoor W, Falanga V: Cholesterol crystal embolization: A review of 221 cases in the English literature. Angiology 1987;38:769-784.
Fitridge RA, Petrucco M, Dunlop CM, et al: Arteriography in chronic renal failure: A case for carbon dioxide. Cardiovasc Surg 1999;7:323-326.
Fitzsimons JT: Angiotensin stimulation of the centra nervous system. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1980;87:117-167.
Franco-Saenz R, Suzuki S, Tan SY, Mulrow PJ: Prostaglandin stimulation of renin release: Independence of beta-adrenergic receptor activity and possible mechanism of action. Endocrinology 1980;106:1400-1404.
Frederickson ED, Wilcox CS, Bucci M, et al: A prospective evaluation of a simplified captopril test for the detection of renovascular hypertension. Arch Interm Med 1990:150:569-572.
Friedland J, Setton C, Silverstein E: Induction of angiotensin converting enzyme in human monocytes in culture. Biochem Biophys Res Commun 1978;83:843-849.
Gauthier B, Trachtman H, Frank R, Pillari G: Inadequacy of captopril challenge test for diagnosing renovascular hypertension in children and adolescents. Pediatr Nephrol 1991;5:42-44.
Ceisterfer AA, Peach MJ, Owens GK: Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. Circ Res 1988;62:749-756.
Ghantous VE, Eisen TD, Sherman AH, Finkelstein FO: Evaluating patients with renal failure for renal artery stenosis with gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography. Am J Kidney Dis 1999;33: 36-42.
Gifford RW Jr. McCormack LJ, Poutasse EF: The atrophic kidney: Its role in hypertension. Mayo Clin Proc 1965;40:834-852.
Gilfeather M, Yoon HC, Siegelman ES, et al: Renal artery stenosis: Evaluation with conventional angiography versus gadolinium-enhanced MR angiography. Radiology 1999;210:367-372.
Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW: Studies on experimental hypertension. I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J Exp Med 1934;59:347.
Goldfarb DA, Diz DI, Tubbs RR, et al: Angiotensin II receptor subtypes in the human renal cortex and renal cell carcinoma. J Urol 1994;151: 208-213.
Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ: Drug therapy: Angiotensin receptors and their antagonists. N Engl J Med 1996;334:1649-1654.
Gordon Gl, Vogelzang RL, Curry RH, et al: Endovascular infection after renal artery stent placement. J Vasc Interv Radiol 1996;7:669-672.
Goormaghtigh N, Grimson KS: Vascular changes in renal ischemia, cell mitosis in the media of arteries. Proc Soc Exp Biol Med 1939;42:227.
Gosse P, Dupas JY, Reynaud P, et al: Captopril test in the detection of renovascular hypertension in a population with low prevalence of the disease. A prospective study. Am J Hypertens 1989;2:191-193.
Grad E, Rance CP: Bilateral renal artery stenosis in association with neurofibromatosis (Recklinghausen's disease): Report of two cases. J Pediatr 1972;80:804-808.
Greminger P, Steiner A, Schneider E, et al: Cure and improvement of renovascular hypertension after percutaneous transluminal angioplasty of renal artery stenosis. Nephron 1989;51:362-366.
Grist TM: Magnetic resonance angiography of renal artery stenosis. Am J Kidney Dis 1994:24:700-712.
Gruntzig A, Kuhlmann U, Vetter W, et al: Treatment of renovascular hypertension with percutaneous transluminal dilatation of a renal-artery stenosis. Lancet 1978;1:801-802.
Gunning ME, Ingelfinger JR, King AJ, Brenner BM: Vasoactive peptides and the kidney. In Brenner BM (ed): The Kidney, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 627-712.
Hail JE, Guyton AC, Jackson TE, et al: Control of glomerular filtration rate by renin-angiotensin system. Am J Physiol 1977;233:F366-F372.
Hallett JW, Fowl R, O'Brien PC, et al: Renovascular operations in patients with chronic renal insufficiency: Do the benefits justify the risks? J Vasc Surg 1987;5:622-627.
Halpern EJ, Nazarian LN, Wechsler RJ, et al: US, CT, and MR evaluation of accessory renal arteries and proximal renal arerial branches. Acad Radiol 1999;6:299-304.
Hamilton G: Fibrinolytic therapy in renovascular disease. In Novick A, Scoble J, Hamilton G (eds): Renal Vascular Disease. Philadelphia, WB Saunders, 1996. pp 417-430.
Hansen KJ, Starr SM, Sands E, et al: Contemporary surgical management of renovascular disease. J Vasc Surg 1992;16:319-331.
Hany TF, Leung DA, Pfammaner T, Debatin JF: Contrast-enhanced magnetic resonance angiography of the renal arteries. Original investigation. Invest Radiol 1998;33:653-659.
Harden PN, MacLeod MJ, Rodger RS, et al: Effect of renal-artery stenting on progression of renovascular renal failure. Lancet 1997;349:1133-1136.
Harding MB, Smith LR, Hirnmestein SI, et al: Renal artery stenosis: Prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. J Am Soc Nephrol 1992;2:1608-1616.
Harris PJ, Young JA: Dose-dependent stimulation and inhibition of proximal tubular sodium reabsorption by angiotensin II in the rat kidney. Pflugers Arch 1977;367:295-297.
Hawkins IF Jr, Wilcox CS, Kerns SR, Sabatelli FW: CO_2 digital angiography: A safer contrast agent for renal vascular imaging? Am J Kidney Dis 1994;24:685-694.
Hayes JM, Risius B, Novick AC, et al: Experience with percutaneous transluminal angioplasty for renal artery stenosis at the Cleveland Clinic. J Urol 1988;139:488-492.
Hennequin LM, Joffre FG, Rousseau HP, et al: Renal artery stent placement: Long-term results with the Wallstent endoprosthesis. Radiology 1994;191:713-719.
Henry M, Amor M, Henry I, et al: Stent placement in the renal artery: Three-year experience with the Palmaz stent. J Vasc Interv Radiol 1996;7:343-350.
Hofbeck M, Singer H, Rupprecht T, et al: Successful percutaneous transluminal angioplasty for treatment of renovascular hypertension in a 15-month-old child. Eur J Pediatr 1998;157:512-514.
Hoffman O, Carreres T, Sapoval MR, et al: Ostial renal artery stenosis angioplasty: Immediate and mid-term angiographic and clinical results. J Vasc Interv Radiol 1998;9:65-73.
Hoj Nielsen A, Knudsen F: Angiotensinogen is an acute-phase protein in man. Scand J Clin Lab Invest 1987;47:175-178.
Holley KE, Hunt JC, Brown AI, et al: Renal artery stenosis: A clinical-pathologic study in normotensive patients. Am J Med 1964;37:14.
Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ: Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. Hypertension 1999;33:613-621.
Howard JE, Conner TB: Use of differential renal function studies in the diagnosis of renovascular hypertension. Am J Surg 1964;107:58.
Hoxie HJ, Coggins CB: Renal infarction: Statistical study in 205 cases. Arch Intern Med 1940;65:587-594.
Hricik DE, Browning PJ, Kopelman R, et al: Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal artery stenosis or renal artery stenosing in a solitary kidney. N Engl J Med 1983;308: 373-376.
Hura CE, Kunau RT Jr: Angiotensin II-stimulated prostaglandin production by canine renal afferent arterioles. Am J Physiol 1988;254:F734-F738.
Iannone LA, Underwood PL, Nath A, et al: Effect of primary balloon expandable renal artery stents on long-term patency, renal function, and blood pressure in hypertensive and renal insufficient patients with renal artery stenosis. Cathet Cardiovasc Diagn 1996;37:243-250.
Imamura H; Jsobe M, Takenaka H, et al: Successful stenting of bilateral renal artery~stenosis due to fibromuscular dysplasia assessed by use of pressure guidewire technique: A case report. Angiology 1998; 49:69-74.
Jensen G, Zachrisson BF, Delin K, et al: Treatment of renovascular hypertension: One year results of renal angioplasty. Kidney Int 1995; 48:1936-1945.
Joffre F, Rousseau H, Bemadet P, et al: Midterm results of renal artery stenting. Cardiovasc Intervent Radiol 1992;15:313-318.
Kageyama R, Ohkubo H, Nakanishi S: Primary structure of human preangiotensinogen deduced from the cloned cDNA sequence. Biochemistry 1984,23:3603-3609.

Kang PM, Landau AJ, Eberhardt RT, Frishman WH: Angiotensin II receptor antagonists: A new approach to blockade on the renin-angiotensin system. Am Heart J 1994;127:1388-1401.
Kaplan-Pavlovcic S, Nadja C: Captopril renography and duplex Doppler sonography in the diagnosis of renovascular hypertension. Nephrol Dial Transplant 1998;13:313-317.
Karagiannis A, Douma S, Voyiatzis K, et al: Percutaneous transluminal renal angioplasty in patients with renovascular hypertension: Long-term results. Hypertens Res 1995;18:27-31.
Kaufman JJ: The middle aortic syndrome: Report of a case treated by renal autotransplantation. J Urol 1973;109:711-715.
Kaylor W, Novick AC, Ziegelbaum M, et al: Reversal of end-stage renal failure with surgical revascularization in patients with atherosclerotic renal artery occlusion. J Urol 1989;141:486-488.
Keeton TK, Campbell WB: The pharmacologic alteration of renin release. Pharmacol Rev 1980;32:81-227.
Kim TS, Chung JW, Park JH, et al: Renal artery evaluation: comparison of spiral CT angiography to intra-arterial DSA. J Vasc Interv Radiol 1998;9:553-559.
Klinge J, Mali WP, Puijlaert CB, et al: Percutaneous transluminal renal angioplasty: Initial and long-term results. Radiology 1989;171:501-506.
Klow NE, Paulsen D, Vatne K, et al: Percutaneous transluminal renal artery angioplasty using the coaxial technique. Ten years of experience from 591 procedures in 419 patients. Acta Radiol 1998;39:594-603.
Krishnamurthi V, Novick AC, Myles JL: Atheroembolic renal disease: Effect on morbidity and survival after revascularization for atherosclerotic renal artery stenosis. J Urol 1999;161:1093-1096.
Kriss VM, Cottrill CM, Gurley JC: Carbon dioxide (CO_2) angiography in children. Pediatr Radiol 1997;27:807-810.
Kuhn FP, Kutkuhn B, Torsello G, Modder U: Renal artery stenosis: Preliminary results of treatment with the Strecker stent. Radiology 1991;180:367-372.
Kumar A, Shapiro AP: Proteinuria and nephrotic syndrome induced by renin in patients with renal artery stenosis. Arch Intern Med 1980; 140:1631-1634.
Laragh JH, Blumenfeld JD: Essential hypertension. In Brenner BM (ed): The Kidney, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 2071.
Lawrie GM, Morris GC, Claeser DH, DeBakey ME: Renovascular reconstruction: Factors affecting long-term prognosis in 919 patients followed up in 31 years. Am J Cardiol 1989;63:1085-1092.
Lawrie GM, Morris CGJR, DeBakey ME: Long-term results of treatment of the totally occluded renal artery in 40 patients with renovascular hypertension. Surgery 1980;88:753-759.
Leadbener WF, Burkland CF: Hypertension in unilateral renal disease. J Urol 1938;39:611.
Lee ML, Chaou WT, Wang JK, et al: Percutaneous transluminal angioplasty of renal artery stenosis in a 9-month-old hypertensive girl with congestive heart failure. Acta Paediatr 1999;88:1165-1167.
Leung DA, Hoffmann U, Pfammatter T, et al: Magnetic resonance angiography versus duplex sonography for diagnosing renovascular disease. Hypertension 1999;33:726-731.
Lew EA: High blood pressure, other risk factors and longevity. In Laragh JH (ed): The Insurance Viewpoint in Hypertension Manual. New York, Yorke Medical, 1973, pp 105-119.
Lewin A, Blaufox MD, Castle H, et al: Apparent prevalence of curable hypertension in the Hypertension Detection and Follow-up Program. Arch Intern Med 1985;145:424-427.
Liang CD, Ko SF, Fang CY: Percutaneous transluminal angioplasty of renal artery stenosis in a child with hypertensive heart disease. Cathet Cardiovasc Intervent 1999;48:374-377.
Libertino JA, Flam TA, Zinman LN, et al: Changing concepts in surgical management of renovascular hypertension. Arch Intern Med 1988;148: 357-359.
Libertino JA, Bosco PJ, Ying CY, et al: Renal revascularization to preserve and restore renal function. J Urol 1992;147:1485-1487.
Lieberman J, Sastre A: Angiotensin-converting enzyme activity in postmortem human tissues. Lab Invest 1983;48:711-717.
Lorenz JN, Kotchen TA, Ott CE: Effect of Na and Cl infusion on loop function and plasma renin activity in rats. Am J Physiol 1990;258:F1328-F1335.
Losinno F, Zuccala A, Busato F, Zucchelli P: Renal artery angioplasty for renovascular hypertension and preservation of renal function: Long-term angiographic and clinical follow-up. AJR Am J Roentgenol 1994;162:853-857.
Lund G, Sinaiko A, Castaneda-Zuniga W, et al: Percutaneous transluminal angioplasty for treatment of renal artery stenosis in children. Eur J Radiol 1984-4:254-257.
MacLeod M, Taylor AD, Baxter G, et al: Renal artery stenosis managed by Palmaz stent insertion: Technical and clinical outcome. J Hypertens 1995;13:1791-1795.
Mai M, Geiger H, Hilgers KF, et al: Early interstitial changes in hypertension-induced renal injury. Hypertension 1993;22:754-765.
Mailloux LU, Bellucci AG, Mosey RT, et al: Predictors of survival in patients undergoing dialysis. Am J Med 1988;84:855-862.
Major P, Genest J, Cartier P, Kuchel O: Hereditary fibromuscular dysplasia with renovascular hypertension [letter]. Ann Intern Med 1977; 86:583.
Martin LG, Casarella WJ, Alspaugh JP, Chuang VP: Renal artery angioplasty: Increased technical success and decreased complications in the second 100 patients. Radiology 1986;159:631-634.
Martin LG, Casarella WJ, Gaylord GM: Azotemia caused by renal artery stenosis: Treatment by percutaneous angioplasty. AJR Am J Roentgenol 1988,150:839-844.
Martin LG, Price RB, Casarella WJ, et al: Percutaneous angioplasty in clinical management of renovascular hypertension: Initial and long-term results. Radiology 1985;155:629-633.
Martinez AG, Novick AC, Hayes JM: Surgical treatment of renal artery stenosis after failed percutaneous transluminal angioplasty. J Urol 1990; 144: 1094-1096.
Maxwell MH, Bleifer KH, Franklin SS, Varady PD: Cooperative study of renovascular hypertension. Demographic analysis of the study. JAMA 1972;220:1195-1204.
McCann RL, Bollinger RR, Newman GE: Surgical renal artery reconstruction after percutaneous transluminal angioplasty. J Vasc Surg 1988;8:394-398.
Mercier C, Piquet P, Alimi Y, et al: Occlusive disease of the renal arteries and chronic renal failure: The limits of reconstructive surgery. Ann Vasc Surg 1990;4:166-170.
Millan VG, Sher MH, Deterling RA Jr, et al: Transcatheter thromboembolectomy of acute renal artery occlusion. Arch Surg 1978;113:1086-1092.
Millan VG, McCauley J, Kopelman RI, Madias NE: Percutaneous transluminal renal angioplasty in nonatherosclerotic renovascular hypertension. Long-term results. Hypertension 1985;7:668-674.
Miralles M, Cairols M, Cotillas J, et al: Value of Doppler parameters in the diagnosis of renal artery stenosis. J Vasc Surg 1996;23:428-435.
Miralles M, Santiso A, Gimenez A, et al: Renal duplex scanning: Correlation with angiography and isotopic renography. Eur J Vasc Surg 1993;7:188-194.
Missouris CG, Allen CM, Balen FG, et al: Non-invasive screening for renal artery stenosis with ultrasound contrast enhancement. J Hypertens 1996;14:519-524.
Missouris CG, Buchenham T, Cappuccio FP, MacGregor GA: Renal artery stenosis: A common and important problem in patients with peripheral vascular disease. Am J Med 1994;96:10-14.
Mizoguchi H, Dzau VJ, Siwek LG, Barger AC: Effect of intrarenal administration of dopamine on renin release in conscious dogs. Am J Physiol 1983;244:H39-H45.
Mohomed FA: The etiology of Bright's disease and the prealbuminuric stage. Med Chir Trans 1874;57:197.
Mollo M, Pelet V, Mouawad J, et al: Evaluation of color duplex ultrasound scanning in diagnosis of renal artery stenosis, compared to angiography: A prospective study on 53 patients. Eur J Vasc Endovasc Surg 1997;14:305-309.
Morris GC, Heider CF, Moyer JH: The protective effect of subfiltration arterial pressure on the kidney. Surg Forum 1956;6:623-627.
Muller FB, Sealey JE, Case DB, et al: The captopril test for identifying renovascular disease in hypertensive patients. Am J Med 1986;80:633-644.
Murphy KJ, Rubin JM: Power Doppler: It's a good thing. Semin Ultrasound CT MR 1997;18:13-21.
Nally JV: Captopril renography. In Novick AC, Scoble J, Hamilton G, (eds): Renal-Vascular Disease. London, WB Saunders, 1996, pp 195-203.
Nally JV Jr, Chen C, Fine E, et al: Diagnostic criteria of renovascular hypertension with captopril renography. A consensus statement. Am J Hypertens 1991;4:749S-752S.

Nazzal MM, Hoballah JJ, Miller EV, et al: Renal hilar Doppler analysis is of value in the management of patients with renovascular disease. Am J Surg 1997;174:164-168.
Neri E, Bonanomi G, Vignali C, et al: Spiral CT virtual endoscopy of abdominal arteries: Clinical applications. Abdom Imaging 2000;25: 59-61.
Nicholson JP, Teichman SL, Alderman MH, et al: Cigarette smoking and renovascular hypertension. Lancet 1983;2:765-766.
Novick AC: Renal arterial aneurysms and arteriovenous fistulas. In Novick AC, Straffon RA (eds): Vascular Problems in Urologic Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1982, pp 189-204.
Novick AC: Percutaneous transluminal angioplasty and surgery of the renal artery. Eur J Vasc Surg 1994a;8:1-9.
Novick AC: Atherosclerotic ischemic nephropathy. Epidemiology and clinical considerations. Urol Clin North Am 1994b 21:195-200.
Novick AC, Scoble J, Hamilton G (eds): Renal Vascular Disease. London, WB Saunders, 1996.
Novick AC, Straffon RA, Stewart BH, et al: Diminished operative morbidity and mortality following revascularization for atherosclerotic renovascular disease. JAMA 1981 ;246:749- 753.
Novick AC, Textor SC, Bodie B, et al: Revascularization to preserve renal function in patients with atherosclerotic renovascular disease. Urol Clin North Am 1984; 11 :477-490.
Novick AC, Zaki S, Goldfarb D, Hodge EE: Epidemiologic and clinical comparison of renal artery stenosis in black patients and white patients. J Vasc Surg 1994;20:1-5.
Novick AC, Ziegelbaum M, Vidt DG, et al: Trends in surgical revascularization for renal artery disease: Ten years' experience. JAMA 1987;257:498-501.
Olin JW, Melia M, Young JR, et al: Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with atherosclerosis else where. Am J Med 1990;188:46-51.
Olin JW, Piedmonte MR, Young JR, et al: The utility of duplex ultrasound scanning of the renal arteries for diagnosing significant renal artery stenosis. Ann Intem Med 1995;122:833-838.
Omary RA, Frayne R, Unal O, et al: Intraarterial gadolinium-enhanced 2D and 3D MR angiography: A preliminary study. J Vasc Interv Radiol 1999;10:1315-1321.
Page IH: The production of persistent arterial hypertension by cellophane perinephritis. JAMA 1939;113:2046-2048.
Page IH, Helmer OM: A crystalline pressor substance (angiotensin) resulting from the reaction between renin and renin activator. J Exp Med 1940;71:29.
Pandey KN, Misono KS, Inagami T: Evidence for intracellular formation of angiotensins: Coexistence of renin and angiotensin-converting enzyme in Leydig cells of rat testis. Biochem Biophys Res Commun 1984;122:1337-1343.
Pannier-Moreau I, Grimbert P, Fiquet-Kempf B, et al: Possible familial origin of multifocal renal artery fibromuscular dysplasia. J Hypertens 1997;15:1797-1801.
Papachristopoulos G, Bis KG, Shetty AN, et al: Breath-hold 3D MR angiography of the renal vasculature using a contrast-enhanced multiecho gradient-echo technique. Invest Radiol 1999;34:731-738.
Paulsen D, Klow NE, Rogstad B, et al: Preservation of renal function by percutaneous transluminal angioplasty in ischaemic renal disease. Nephrol Dial Transplant 1999;14:1454-1461.
Peach MJ, Bumpus FM, Khairallah PA: Release of adrenal catecholamines by angiotensin I. J Pharmacol Exp Ther 1971;176:366-376.
Pickering SG, Pickering TG: Part I: Hypertension: Definitions, natural histories and consequences; Part II: Modern definitions and clinical expressions of hypertension. In Laragh JH, Brenner BM (eds): Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 2nd ed. New York, Raven, 1995, pp 3-21.
Pickering TG, Blumenfeld JD, Laragh JH: Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. In Brenner BM (ed): The Kidney, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 2106-2125.
Pickering TG, Sos TA, Vaughan ED Jr, et al: Predictive value and changes of renin secretion in hypertensive patients with unilateral renovascular disease undergoing successful renal angioplasty. Am J Med 1984;76:398-404.
Pitts RF, Duggao JJ: Studies on diuretics. II. The relationship between glomerular filtration rate, proximal tubular absorption of sodium, and diuretic eficcacy of mercurials. J Clin Invest 1950;29:372.
Plouin PF, Dame B, Chatellier G, et al: Restenosis after a first percutaneous transluminal renal angioplasty. Hypertension 1993;21:89-96.
Poutasse EF: Renal artery aneurysms. J Urol 1975;113:443-449.
Poutasse EF, Dustan HP: Arteriosclerosis and renal hypertension: Indications for aortography in hypertensive patients and results of surgical treatment of obstructive lesions of renal artery. JAMA 1957;165: 1521.
Prokop M: CT angiography of the abdominal arteries. Abdom Imaging 1998;23:462-468.
Raynaud AC, Beyssen BM, Tummel-Rodrigues LE, et al: Renal artery stent placement: Immediate and midterm technical and clinical results. J Vasc Interv Radiol 1994;5:849-858.
Rees CR: Stents for atherosclerotic renovascular disease. J Vasc Interv Radiol 1999;10:689-705.
Rees CR, Snead D: Results of United States multicenter trial of stents in renal arteries [abstract]. Cardiovasc Intervent Radiol 1994;17(Suppl 2): S1-S145.
Riehl J, Schmitt H, Bongartz D, et al: Renal artery stenosis: Evaluation with color duplex ultrasonography. Nephrol Dial Transplant 1997;12: 1608-1614.
Rodriguez-Lopez JA, Wemer A, Ray LI, et al: Renal artery stenosis treated with stent deployment: Indications, technique, and outcome for 108 patients. J Vasc Surg 1999;29:617-624.
Rundback JH, Gray RJ, Rozenblit G, et al: Renal artery stent placement for the management of ischemic nephropathy. J Vasc Interv Radiol 1998;9:413-420.
Rundback JH, Shah PM, Wong J, et al: Livedo reticularis, rhabdomyolysis, massive intestinal infarction, and death after carbon dioxide arteriography. J Vasc Surg 1997;26:337-340.
Salmon P, Brown MA: Renal artery stenosis and peripheral vascular disease: Implications for ACE inhibitor therapy. Lancet 1990;336:321.
Savader SJ, Lund GB, Venbrux AC: Doppler flow wire evaluation of renal artery blood flow before and after PTA: Initial results. J Vasc Interv Radiol 1998;9:451-460.
Sawicki PT, Kaiser S, Heinenmann L, et al: Prevalence of renal artery stenosis in diabetes mellitus: An autopsy study. J Intern Med 1991; 229:489-492.
Schambelan M, Glickman M, Stockigt JR, Biglieri EC: Selective renal-vein renin sampling in hypertensive patients with segmental renal lesions. N Engl J Med 1974;290:1153-1157.
Schefft P, Novick AC, Stewart BH, et al: Renal revascularization in patients with total occlusion of the renal artery. J Urol 1980;124:184-186.
Schoenbaum SG, Goldman MA, Siegelman SS: Renal arterial embolization. Angiology 1971;22:332-343.
Schreiber W Jr, Novick AC, Pohl MA: The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. World J Urol 1989;7:59.
Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC: The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. Urol Clin North Am 1984;11:383.
Schreier DZ, Weaver FA, Frankhouse J, et al: A prospective study of carbon dioxide-digital subtraction vs standard contrast arteriography in the evaluation of the renal arteries. Arch Surg 1996;131:503-507; discussion 507-508.
Scoble E, Maher ER, Hamilton G, et al: Atherosclerotic renovascular disease causing impairment: A case for treatment. Clin Nephrol 1989;31:119-122.
Sealey E, Buhler FR, Laragh H, Vaughan ED Jr: Renovascular hypertension: Renin measurements to indicate hypersecretion and contralateral suppression, estimate renal plasma flow, and score for surgical curability. Am J Med 1973;55:402-414.
Sealey JE, Moon C, Laragh JH, Atlas SA: Plasma prorenin in normal. hypertensive, and anephric subjects and its effect on renin measurements. Circ Res 1977;40(Suppl 1):141-145.
Seikaly MG, Arant BS Jr, Seney FD Jr: Endogenous angiotensin concentrations in specific intrarenal fluid compartments of the rat. J Clin Invest 1990;86:1352-1357.
Setaro JF, Saddler MC, Chen CC, et al: Simplified captopril renography in diagnosis and treatment of renal artery stenosis. Hypertension 1991;18:289-298.
Sfakianakis GN, Sfakianakis ED: Nuclear medicine in pediatric urology and nephrology. J Nucl Med 1988;29:1287-1300.
Shannon HM, Gillespie IN, Moss G: Salvage of the solitary kidney by insertion of a renal artery stent. AJR Am J Roentgenol 1998;171:217-222.
Sharma S, Gupta H, Saxena A, et al: Results of renal angioplasty in nonspecific aortoarteritis (Takayasu disease). J Vasc Interv Radiol 1998;9:429-435.

Sharma S, Thatai D, Saxena A, et al: Renovascular hypertension resulting from nonspecific aortoarteritis in children: Midterm results of percutaneous transluminal renal angioplasty and predictors of restenosis. AIR Am J Roentgenol 1996;166:157-162.
Siemons L, van den Heuvel P, Parizel G, et al: Peritoneal dialysis in acute renal failure due to cholesterol embolization: Two cases of recovery of renal function and extended survival. Clin Nephrol 1987;28:205-208.
Silver D, Clements JB: Renovascular hypertension from renal artery compression by congenital bands. Ann Surg 1976;183:161-166.
Simon G, Coleman CC: Captopril-stimulated renal vein renin measurements in the diagnosis of atherosclerotic renovascular hypertension. Am J Hypertens 1994;7:1-6.
Simon N, Franklin SS, Bleifer KH, Maxwell MH: Clinical characteristics of renovascular hypertension. JAMA 1972;220:1209-1218.
Simunic S, Winter-Fuduric I, Radanovic B, et al: Percutaneous transluminal renal angioplasty (PTRA) as a method of therapy for renovascular hypertension in children. Eur J Radiol 1990;10:143-146.
Skeggs LT, Marsh WH, Kahn R, Shumway NP: The existence of two forms of hypertension. J Exp Med 1954;99:275.
Smallridge RC, Rogers J, Verma PS: Serum angiotensin-converting enzyme. Alterations in hyperthyroidism, hypothyroidism, and subacute thyroiditis. JAMA 1983;250:2489-2493.
Smith CW, Winfield AC, Price RR, et al: Evaluation of digital venous angiography for the diagnosis of renovascular hypertension. Radiology 1982; 144:51-54.
Smith HW: Hypertension and urologic disease. Am J Med 1948;4:724.
Smith P, Rush TW, Evans AT: The technique of translumbar arteriography. JAMA 1952;148:255.
Sos TA, Pickering TG, Sniderman K, et al: Percutaneous transluminal renal angioplasty in renovascular hypertension due to atheroma or fibromuscular dysplasia. N Engl J Med 1983;309:274-279.
Spinosa DJ, Matsumoto AH, Angle JF, et al: Renal insufficiency: Usefulness of gadodiamide-enhanced renal angiography to supplement CO_2-enhanced renal angiography for diagnosis and percutaneous treatment. Radiology 1999;210:663-672.
Stanley JC, Whitehouse WM, Zelenock GB, et al: Reoperation from complications of renal artery reconstructive surgery undenaken for treatment of renovascular hypertension. J Vasc Surg 1985;2:133-142.
Steinbach F, Novick AC, Campbell S, Dykstra D: Long-term survival after surgical revascularization for atherosclerotic renal artery disease. J Urol 1997;158:38-41.
Stewart BH, Dustan HP, Kiser WS, et al: Correlation of angiography and natural history in evaluation of patients with renovascular hypertension. J Urol 1970;104:231-238.
Stoll M, Meffen S, Stroth U, Unger T: Growth or antigrowth: angiotensin and the endothelium. J Hypertens 1995;13:1529-1534.
Strandness DE Jr: Duplex imaging for the detection of renal artery stenosis. Am J Kidney Dis 1994;24:674-648.
Strittmatter SM, Snyder SH: Angiotensin convening enzyme immunohistochemistry in rat brain and pituitary gland: Correlation of isozyme type with cellular localization. Neuroscience 1987;21:407-420.
Studdy PR, Lapworth R, Bird R: Angiotensin-convening enzyme and its clinical significance–a review. J Clin Pathol 1983;36:938-947.
Suffrin G: The Page kidney: A correctable form of arterial hypertension. J Urol 1975;113:450-454.
Svetkey LP, Himmelstein Sl, Dunnick NR, et al: Prospective analysis of strategies for diagnosing renovascular hypertension. Hypertension 1989;14:247-257.
Swartbol P, Thorvinger BOT, Parsson H, et al: Renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease and its correlation to hypertension: A retrospective study. Int Angiol 1992;11:195-199.
Sweet CS, Kadowitz PJ, Brody MJ: Arterial hypertension elicited by prolonged intra-vertebral infusion of angiotensin II in conscious dog. Am J Physiol 1971;221:1640-1644.
Taylor AT Jr, Fletcher W, Nally JV Jr, et al: Procedure guideline for diagnosis of renovascular hypertensiom Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med 1998;39:1297-1302.
Tegtmeyer CJ. Dyer R, Teates CD, et al: Percutaneous transluminal dilatation of the renal arteries: Techniques and results. Radiology 1980; 135:589-599.
Tegtmeyer CJ, Kellum CD, Ayers C: Percutaneous transluminal angioplasty of the renal artery. Results and long-term follow-up. Radiology 1984;153:77-84.
Tegtmeyer CJ, Selby JB, Hanwell GD, et al: Results and complications of angioplasty in fibromuscular disease. Circulation 1991;83(Suppl 2): 1155-1161.
Tewksbury DA, Dat RA: High molecular weight angiotensinogen levels in hypertensive pregnant women. Hypertension 1982;4:729-734.
Textor SC: Pathophysiology of renal failure in renovascular disease. Am J Kidney Dis 1994;24:642-651.
Textor SC: Pathophysiology of renal failure in ischemic renal disease. In Novick AC, Scoble J, Hamilton G (eds): Renal Vascular Disease. London, WB Saunders, 1996, pp 289-302.
Textor SC, Novick AC, Steinmuller D, Streem S: Renal function limiting antihypertensive therapy as an indication for renal revascularization. Arch Intern Med 1983;143:2208-2211.
Thomton J, O'Callaghan J, Walshe J, et al: Comparison of digital subtraction angiography with gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography in the diagnosis of renal artery stenosis. Eur Radiol 1999;9:930-934.
Tigerstedt R, Bergemann TG: Niere und Kreislauf. Scand Arch Physiol 1898;8:233.
Tilford D, Kelsch RC: Renal artery stenosis in childhood neurofibromatosis. Am J Dis Child 1973;126:665-668.
Timmermans PB, Benfield P, Chiu AT, et al: Angiotensin II receptors and functional correlates. Am J Hypertens 1992,5:221S-235S.
Tobian L, Tomboulian A, Janecek J: The effect of high perfusion pressure on the granulation of juxtaglomerular cells in an isolated kidney. Clin Invest 38:605,1959.
Tollefson DE, Ernst CB: Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis associated with aortic disease. J Vasc Surg 1991;14:327-331.
Traube L: Uhber den Zusammenhang von Herz- und Nieren-Krankheiten. In Gesarnmelte Beitraege zur Pathologic und Physiologic, vol II, part 1. Clinical Investigations. Berlin, A Hirschwalt, 1856.
Tunle KR, Chouinard RF, Webber JT, et al: Treatment of atherosclerotic ostial renal artery stenosis with the intravascular stent. Am J Kidney Dis 1998;32:611-622.
Tyagi S, Raul UA, Satsangi DK, Arora R: Percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension in children: Initial and long-term results. Pediatrics 1997;99:44-49.
Tynes WV, Devine CJ Jr, Devine PC, et al: Surgical treatment of renal arteriovenous fistulas: Report of five cases. J Urol 1970;103:692-698.
Ugur O, Serdengecti M, Karacalioglu O, et al: Comparison of Tc-99m EC and Tc-99m DTPA captopril scintigraphy to diagnose renal artery stenosis. Clin Nucl Med 1999;24:553-560.
Unger T, Badoer E, Ganten D, et al: Brain angiotensin: Pathways and pharmacology. Circulation 1988;77:140-154.
Valentine RJ, Myers SI, Miller GL, et al: Detection of unsuspected renal artery stenosis in patients with abdominal aortic aneurysms: Refined indications for preoperative aortography. Ann Vasc Surg 1993;7:220-224.
Van Bockel JH, Van Schilfgaarde R, Felthuis W, et al: Surgical treatment of renovascular hypertension caused by arteriosclerosis: Influence of preoperative factors on blood pressure control early and late after reconstructive surgery. Surgery 1987;101:698-705.
Van de Ven PJ, Beutler JJ, Kaatee R, et al: Transluminal vascular stent for ostial atherosclerotic renal artery stenosis. Lancet 1995;346:672-674.
Van de Ven PJ, Kaatee R, Beutler JJ, et al: Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: A randomized trial. Lancet 1999;353:282-286.
Van der Hulst VP, van Baalen J, Kool LS, et al: Renal artery stenosis: Endovascular flow wire study for validation of Doppler US. Radiology 1996;200:165-168.
Van Hoe L, De Jaegere T, Bosmans H, et al: Breath-hold contrast enhanced three-dimensional MR angiography of the abdomen: Time-resolved imaging versus single-phase imaging. Radiology 2000;214: 149-156.
Vaughan ED Jr, Buhler FR, Laragh JH, et al: Renovascular hypertension: Renin measurements to indicate hypersecretion and contralateral suppression, estimate renal plasma flow, and score for surgical curability. Am J Med 1973;55:402-414.
Vetrovec GW, Landwehr DM, Edwards VL: Incidence of renal artery stenosis in hypertensive patients undergoing coronary angiography. J Interv Cardiol 1989;2:69-76.
Vidt DG, Eisle G, Gephardt CN, et al: Atheroembolic renal disease: Association with renal arterial stenosis. Cleve Clin J Med 1989;56:407-413.

Von Knorring J, Edgren J, Lepantalo M: Long-term results of percutaneous transluminal angioplasty in renovascular hypertension. Acta Radiol 1996;37:36-40.

Wasser WG, Krakoff LR, Haimov M, et al: Restoration of renal function after bilateral renal artery occlusion. Arch Intern Med 1981;141:1647-1651.

Weibull H, Bergqvist D, Bergentz SE, et al: Percutaneous transluminal renal angioplasty versus surgical reconstruction of atherosclerotic renal artery stenosis: A prospective randomized study. J Vasc Surg 1993;18:841-850; discussion 850-852.

White CJ, Ramee SR, Collins TJ, et al: Renal artery stent placement: Utility in lesions difficult to treat with balloon angioplasty. J Am Coll Cardiol 1997;30: 1445-1450.

Whorton AR, Lazar JD, Smigel MD, Oates JA: Prostaglandin-mediated renin release from renal conical slices. Adv Prostaglandin Thromboxane Res 1980;7:1123-1129.

Wilms GE, Baen AL, Staessen JA, Amery AK: Renal artery stenosis: Evaluation with intravenous digital subtraction angiography. Radiology 1986;160:713-715.

Wilms G, Marchal G, Penne P, et al: The angiographic incidence of renal artery stenosis in the atherosclerotic population. Eur J Radiol 1990;10:195-197.

Wilms GE, Peene PT, Baen AL, et al: Renal artery stent placement with use of the Wallstent endoprosthesis. Radiology 1991;179:457-462.

Wittenberg G, Kenn W, Tschammler A, et al: Spiral CT angiography of renal arteries: comparison with angiography. Eur Radiol 1999;9:546-551.

Wollenweber J, Sheps SG, Davis DG: Clinical course of atherosclerotic renovascular disease. Am J Cardiol 1968:21:60-71.

Yotsumoto H, Sato S, Shibuya M: Localization of angiotensin convening enzyme (dipeptidyl carboxypeptidase) in swine sperm by immunofluorescence. Life Sci 1984;35:1257-1261.

Zierler RE, Bergelin RO, Isaacson JA, Strandness DE Jr: Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis: a prospective study with duplex ultrasonography. J Vasc Surg 1994;19:250-257.

Zimbler MS, Pickering TG, Sos TA, Laragh JH: Proteinuria in renovascular hypertension and the effects of renal angioplasty. Am J Cardiol 1987;59:406-408.

Zinman L, Libertino JA: Revascularization of the chronic totally occluded renal artery with restoration of renal function. J Urol 1977;118:517-521.

Zuccaia A, Losinno F, Gaggi R, Zucchelli P: Late improvement of renal function in patients treated by percutaneous transluminal renal angioplasty. Contrib Nephrol 1996;119:74-77.

Zuccala A, Losinno F, Zucchelli A, Zucchelli PC: Renovascular disease in diabetes mellitus: Treatment by percutaneous transluminal renal angioplasty. Nephrol Dial Transplant 1998;13(Suppl 8):26-29.

Zucchelli P, Chiarini C, Zuccala A, et al: Renal ischemia is the real problem un renovascular hypertension. In Glorioso N (ed): Renovascular Hypertension. New York, Raven, 1987, pp 273-278.

8
ETIOLOGÍA, PATOGENIA Y MANEJO DE LA INSUFICIENCIA RENAL

David A. Goldfarb, Joseph V. Nally (h.)
y Martin J. Schreiber (h.)

Insuficiencia renal aguda
- Definición
- Epidemiología y clasificación
- Enfoque clínico del diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda
- Manejo de la insuficiencia renal aguda
- Pronóstico de la necrosis tubular aguda
- Prevención de la necrosis tubular aguda

Insuficiencia renal crónica
- Reducción de la masa renal e insuficiencia renal crónica
- Procesos remodeladores de la lesión renal
- Mecanismos de progresión
- Reguladores genéticos
- Sustancias reguladoras en la lesión renal
- Factores del paciente en la insuficiencia renal
- Etiología
- Evaluación de la progresión
- Regímenes de intervención para la protección renal
- Aspectos demográficos y opciones terapéuticas en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal
- Riesgo de hospitalización en insuficiencia renal crónica y enfermedad renal terminal
- Evaluación preoperatoria en insuficiencia renal crónica y enfermedad renal terminal
- Manejo conservador y cuidados antes de la instalación de la enfermedad renal terminal. Prevención de complicaciones urémicas

Los trastornos de la función renal son problemas sumamente frecuentes en la práctica médica actual. Estos trastornos pueden agruparse claramente en dos categorías principales: la insuficiencia renal aguda (IRA) y la insuficiencia renal crónica (IRC). Debido al espectro patológico abarcado por la especialidad es sumamente frecuente que el urólogo deba resolver problemas relacionados con trastornos de la función renal en la práctica cotidiana. En este capítulo comentaremos la insuficiencia renal y su tratamiento de acuerdo con el estado actual de la medicina.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Definición

La IRA se define como una reducción rápida de la función renal caracterizada por uremia progresiva (determinada por el nivel sérico de creatinina, con oliguria asociada o sin ella. Esta declinación brusca de la función renal se produce en el transcurso de horas a días y conduce a una incapacidad de eliminar los productos nitrogenados de desecho plasmáticos o de mantener un equilibrio hidroelectrolítico normal. El diagnóstico de certeza requiere conocer la función renal previa del paciente y la documentación de una disminución de la función renal.

La característica esencial de la IRA es la disminución del índice de filtración glomerular (IFG). Aunque la forma ideal de determinar el IFG consiste en utilizar las técnicas de clearence de inulina o de radioisótopos, en la práctica clínica cotidiana la declinación del IFG generalmente se mide por el aumento del nivel de nitrógeno ureico en sangre (BUN) o el nivel sérico de creatinina. Es importante comprender las limitaciones de estos métodos bioquímicos de uso habitual para poder interpretarlos correctamente. La correlación entre el nivel de BUN, el nivel de creatinina y el IFG presupone que estos productos se liberan en el suero en una proporción constante. Por ello, los estados hipercatabólicos o los traumatismos masivos de muchos pacientes quirúrgicos pueden interferir con la evaluación de la función renal. El BUN puede ser desproporcionadamente alto en estados de contracción

significativa del volumen, en estados hipercatabólicos y en presencia de un aumento marcado de la carga proteica, como sucede en casos de hemorragia digestiva o nutrición parenteral total. **La creatinina es producida a una velocidad constante por los músculos y refleja con mucha precisión el IFG. Cuando la función renal se deteriora, la secreción tubular representa una mayor proporción de la creatinina excretada. Por lo tanto, el clearance de creatinina determinado en estado de equilibrio puede sobrestimar el IFG si la función renal declina lentamente.** El clearance de creatinina y el cálculo de Cockcroft-Gault pueden ser herramientas útiles para estimar el IFG dado que toman en consideración el tamaño corporal, la edad y el nivel sérico de creatinina del paciente. La fórmula de Cockcroft-Gault postula que:

$$\text{Clearence de creatinina} = \frac{(140 - \text{edad [años]})\,(\text{peso corporal magro [kg]})}{(72)(S_{cr}\,[\text{mg/dL}])}$$

donde S_{cr} significa nivel sérico de creatinina. Ambos métodos tienen sus desventajas. El método de determinación del clearence de creatinina urinaria es logísticamente engorroso y el cálculo de Cockcroft-Gault puede tener un margen de error de hasta un 30% en comparación con la medición del IFG mediante técnicas formales con iotalamato ^{125}I. En el paciente con IRA no existe una técnica ideal para la determinación del IFG debido a la ausencia de un estado de equilibrio. Algunos autores (Rabito, 1998) recomiendan la estimación en tiempo del IFG mediante la técnica de eliminación plasmática de radioisótopo administrado por infusión con el paciente internado en la unidad de terapia intensiva, pero este método no ha sido ampliamente aceptado. En la práctica clínica un aumento rápido del nivel sérico de creatinina indica que el IFG del paciente se aproximó a cero.

Epidemiología y clasificación

La IRA es un trastorno observado con frecuencia por clínicos y urólogos en la práctica hospitalaria actual. Estudios prospectivos han revelado que un 2 a 5% de todos los pacientes admitidos en una unidad medicoquirúrgica hospitalaria desarrollarán IRA (Nolan y Anderson, 1998). En pacientes seleccionados internados en una unidad de terapia intensiva después de una intervención quirúrgica cardiovascular o vascular abdominal la incidencia de IRA puede superar el 20%. Estudios epidemiológicos indican que la instalación de IRA se asocia con un incremento significativo de las tasas de morbilidad (con un aumento resultante de la estadía hospitalaria y del costo) y mortalidad. Las altas tasas de morbilidad y mortalidad asociadas con la IRA exigen un enfoque racional del paciente para el diagnóstico temprano y la prevención de la enfermedad y el diagnóstico y tratamiento expeditivos de sus complicaciones.

Desde una perspectiva clínica es conveniente dividir las causas de IRA en tres categorías principales: prerrenales, intrínsecas y posrenales. La diferenciación entre estas tres categorías fundamentales de IRA puede ser difícil. La asignación de un paciente a una de estas tres categorías por lo general requiere una combinación de evaluaciones clínicas y bioquímicas y a veces el monitoreo invasivo de los parámetros hemodinámicos centrales y estudios diagnósticos por imágenes para la visualización del tracto genitourinario. La diferenciación entre las causas principales de IRA reviste importancia debido a que el manejo del paciente depende de la etiología del trastorno. Dado que la mayoría de los casos de IRA adquirida en el hospital son secundarios a una necrosis tubular aguda (NTA) el diagnóstico, la fisiopatología y el tratamiento de esta entidad se comentan en forma más promenorizada. Un estudio multicéntrico realizado en hospitales terciarios reveló que las causas de IRA fueron la NTA en un 45% prerrenales en un 21%, la superposición de una insuficiencia renal aguda sobre una insuficiencia renal crónica en un 13%, la obstrucción del tracto urinario en un 10%, la glomerulonefritis-vasculitis en un 4%, la nefritis intersticial aguda (NIS) en un 2% y la enfermedad ateroembólica renal en un 1% de los casos (Liano y Lascual, 1996). La IRA se observa con mayor frecuencia en las unidades de terapia intensiva quirúrgicas o de trauma, las unidades de terapia intensiva médicas y las unidades posoperatorias.

Insuficiencia renal aguda prerrenal

La IRA prerrenal es consecuencia de una hipoperfusión renal transitoria que puede provocar un descenso del IFG y aumentar la avidez por el sodio. La característica distintiva de la uremia prerrenal es su reversibilidad una vez tratada la causa subyacente y la ausencia de lesiones estructurales en el riñón. El "patrón oro" diagnóstico es la respuesta a la reposición adecuada de líquidos. En general el retorno de la función renal a los niveles basales en el curso de 24 a 72 horas después del tratamiento se considera confirmatorio de una IRA prerrenal.

En condiciones normales el riñón es capaz de preservar el flujo sanguíneo renal (FSR) y el IFG aun en presiones de perfusión de aproximadamente 60 mm Hg. El fenómeno de autorregulación renal requiere una compleja interacción de factores fisiológicos destinada a mantener el FSR y el IFG. En algunos pacientes internados con trastornos de la autorregulación renal puede observarse una declinación del FSR y el IFG ante un descenso modesto (o incluso no detectable) de la presión arterial sistémica. Ante una disminución de la presión de perfusión renal la angiotensina II (AII) y las prostaglandinas vasodilatadoras desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la presión hidrostática glomerular y el IFG. Los principales factores determinantes del IFG incluyen el flujo plasmático renal, la presión hidrostática glomerular y la permeabilidad glomerular. **La AII tiene un efecto vasoconstrictor selectivo de mayor magnitud sobre la arteriola eferente que sobre la arteriola aferente, mientras que las prostaglandinas vasodilatadoras producen vasodilatación arteriolar aferente. Los fármacos que bloquean la síntesis de AII (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [ECA]) blo-**

Cuadro 8-1. *Causas prerrenales de insuficiencia renal aguda*

Depleción del volumen
Quirúrgicas: hemorragia, shock
Pérdidas gastrointestinales: vómitos, diarrea, fístulas
Renales: diuresis excesiva, trastornos perdedores de sal
Causas cardíacas: disminución primaria del volumen minuto cardíaco
Trastornos agudos: infarto de miocardio, arritmias, hipertensión maligna, taponamiento pericárdico, endocarditis
Trastornos crónicos: enfermedades valvulares, miocardiopatía crónica (cardiopatía isquémica, cardiopatía hipertensiva)
Redistribución del líquido extracelular
Estados hipoalbuminémicos: síndrome nefrótico, enfermedad hepática avanzada, desnutrición
Causas físicas: peritonitis, quemaduras, lesión por aplastamiento
Vasodilatación periférica: sepsis, agentes antihipertensivos
Estenosis de la arteria renal (bilateral)

quean la unión de la AII a sus receptores (antagonistas de los receptores para AII) o inhiben la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras (antiinflamatorios no esteroides [AINE]) pueden causar IRA en ciertas situaciones clínicas (Toto y col., 1991; Whelton, 1999). **Esto es más probable en presencia de un compromiso preexistente del IFG.**

La uremia prerrenal puede encontrarse en pacientes con depleción o sobrecarga del volumen líquido (cuadro 8-1). La depleción del volumen verdadera puede ser consecuencia de pérdidas renales o extrarrenales y conducir a la hipotensión sistémica con hipoperfusión renal resultante. Esta situación representa la forma más frecuente en el paciente posoperatorio. En el paciente edematoso con sobrecarga del volumen líquido secundaria a una cirrosis o una insuficiencia cardíaca congestiva es posible que la uremia prerrenal sea consecuencia de que el riñón percibe un llenado insuficiente del árbol vascular (es decir, un volumen sanguíneo arterial inefectivo). Este cuadro conduce a una hipoperfusión renal. La uremia prerrenal puede ser consecuencia de una estenosis arterial renal (EAR) bilateral de alto grado o de la hipoperfusión renal secundaria a la redistribución del líquido extracelular en estados de vasodilatación periférica, como la sepsis. Como se mencionó antes, los inhibidores de la ECA, los bloqueantes de los receptores para la AII y los AINE pueden interferir con el mantenimiento del IFG por parte de la AII y las prostaglandinas e inducir una uremia prerrenal. Esta situación representa un riesgo particular en pacientes de edad avanzada con alteraciones del IFG que presentan una depleción del volumen sutil o una EAR oculta.

La fisiopatología de la uremia prerrenal se relaciona con la disminución del FSR. La hipoperfusión renal estimula tanto el sistema nervioso simpático como el sistema renina-angiotensina, provocando vasoconstricción y aumento de la avidez por el sodio. Además, la hipotensión es un estímulo poderoso para la liberación de hormona antidiurética, la que media la reabsorción de agua. Estos mecanismos representan respuestas adaptativas renales destinadas a mantener el IFG. En consecuencia, la producción de orina en la IRA prerrenal se caracteriza por un volumen bajo, una disminución de la concentración de sodio, un aumento de la excreción de creatinina y una osmolalidad alta. El examen microscópico del sedimento urinario por lo general no revela particularidades. En sentido figurado la uremia prerrenal consiste en "un riñón bueno rodeado de un ambiente malo".

El tratamiento de la uremia prerrenal tiene por finalidad optimizar el estado hídrico mediante líquidos isotónicos. En pacientes con trastornos edematosos y uremia prerrenal los esfuerzos terapéuticos deben centrarse en el tratamiento del estado patológico subyacente (p. ej., insuficiencia cardíaca, cirrosis) y la optimización de la hemodinamia sistémica y la perfusión renal.

El síndrome hepatorrenal (SHR) representa una forma severa singular de uremia prerrenal. El término *SHR* designa la instalación de una IRA en un paciente con una enfermedad hepática avanzada que generalmente se debe a una cirrosis, pero que también puede ser consecuencia de un tumor metastásico o una hepatitis alcohólica. La disminución de la perfusión renal parece estar relacionada con una vasodilatación relativa del lecho esplácnico, la que puede estar mediada por el óxido nítrico (Martin y col., 1998; Gines y Arroyo, 1999). El SHR se caracteriza por oliguria, un análisis de orina sin mayores particularidades, avidez urinaria por el sodio y un aumento progresivo del nivel sérico de creatinina. El SHR es una enfermedad prerrenal debido a que los riñones no presentan alteraciones histológicas; se han utilizado riñones de estos pacientes para trasplantes renales con éxito (Koppel y col., 1969). El diagnóstico de SHR es de exclusión, después de haber descartado NTA, glomerulonefritis aguda (GNA), vasculitis u otra causa corregible de hipoperfusión renal. Por lo tanto, el diagnóstico de SHR requiere una falta de mejoría de la función renal después de haber interrumpido los agentes potencialmente nefrotóxicos y de un esquema de reposición de líquidos.

La reversión del SHR depende en gran medida de una mejoría de la función hepática o el tratamiento exitoso con un trasplante de hígado (Gonwa y col., 1991). Los resultados de las intervenciones médicas han sido desalentadores. El tratamiento con inhibidores de la ECA se ha complicado con hipotensión sistémica y disminución del IFG (Gentilini y col., 1993). El análogo de la hormona antidiurética ornipresina, que inhibiría la vasodilatación esplácnica, puede inducir isquemia renal (Guevara y col., 1998; Gulberg y col., 1999). El tratamiento con un análogo de las prostaglandinas denominado misoprostol ha tenido resultados contradictorios, pero las evidencias preliminares con *N*-acetilcisteína sugieren una disminución de la vasodilatación esplácnica y de la producción de óxido nítrico en una pequeña serie de pacientes con SHR (Holt y col., 1999). Asimismo, el tratamiento combinado con midodrina (un agonista selectivo de los receptores α_1-adrenérgicos) y octreotida (un análogo de la somatostatina) aparentemente es seguro y eficaz en comparación con la dopamina en dosis renales según los resultados derivados de una pequeña serie de pacientes con SHR (Angeli y col.,1999). Globalmente el impacto del tratamiento médico en pacientes con SHR ha sido mínimo y el pronóstico del SHR que no recibe un trasplante

ortotópico de hígado es ominoso. El papel desempeñado por la hemodiálisis de apoyo aparentemente se limita a pacientes con SHR en lista de espera para recibir un trasplante de hígado o durante el período hasta la remisión de la enfermedad hepática dado que la supervivencia en general se ve limitada por la severidad de la insuficiencia hepática. En los pacientes con SHR la hemodiálisis es difícil debido a la inestabilidad hemodinámica.

Insuficiencia renal aguda posrenal

La obstrucción del tracto urinario puede provocar una IRA. Para que ello ocurra es necesario que la obstrucción comprometa los tractos de salida de ambos riñones, excepto que exista una disfunción renal previa, en cuyo caso la obstrucción de un solo riñón también puede conducir a la IRA. Los pacientes con una obstrucción aguda del tracto urinario pueden presentarse con hematuria, dolor en el flanco o abdominal o signos de uremia. En pacientes con antecedentes de intervenciones quirúrgicas, neoplasia o radioterapia en abdomen o pelvis debe sospecharse la posibilidad de una obstrucción del tracto urinario. Aunque la oligoanuria sugiere el diagnóstico de obstrucción, puede existir una obstrucción parcial del tracto urinario en presencia de una excreción normal de orina. La oligoanuria es un indicio diagnóstico sumamente importante que requiere el diagnóstico diferencial entre obstrucción del tracto urinario, NTA severa con necrosis cortical u oclusión vascular bilateral. Las lesiones causales de obstrucción pueden ser intrínsecas o extrínsecas al tracto genitourinario.

Ante la posibilidad de una obstrucción del tracto urinario la ecografía renal es un método sensible y específico para confirmar la presencia de hidronefrosis. Esta modalidad es operadordependiente y la experiencia del especialista en imágenes es un factor esencial. Existe el riesgo de un resultado falso negativo en casos de enfermedad metastásica periureteral o fibrosis retroperitoneal (Somerville y col., 1992). En estos casos puede recurrirse a la TC abdominal o la pielografía retrógrada. La posibilidad de una obstrucción del tracto urinario es indicación para realizar una ecografía renal dado que la obstrucción urinaria es una causa de IRA potencialmente reversible.

Aunque los urólogos están familiarizados con las diversas anormalidades primarias responsables de una obstrucción del tracto urinario, también se debe tener presentes posibles causas iatrogénicas. Es importante evaluar la permeabilidad de cualquier dispositivo de drenaje como un catéter uretral o un stent ureteral. La hemorragia y el linfocele son secuelas infrecuentes de la cirugía retroperitoneal que en ocasiones provocan IRA por compresión extrínseca del tracto urinario.

La extravasación urinaria o la formación de fístulas son complicaciones de la reconstrucción del tracto urinario. Estos trastornos pueden producir un aumento de los niveles de BUN y S_{cr} debido a reabsorción sin que exista un compromiso real de la función renal. El diagnóstico de extravasación urinaria requiere el análisis del líquido proveniente del área vecina al sitio de la reconstrucción. Se compara el nivel de creatinina en el líquido de drenaje con el nivel de creatinina en el suero. Una relación de 10:1 es virtualmente diagnóstica de extravasación urinaria. Sin embargo si la orina es diluida por otros líquidos serosos, la relación puede ser menor. Otro método para el diagnóstico de extravasación urinaria consiste en la administración IV de un colorante vital excretado por los riñones (p. ej., índigo carmín o azul de metileno) o la demostración radiológica de una fístula (renografía con radioisótopos, pielografía, cistografía, TC). Este tipo de IRA remite con el drenaje del urinoma y el tratamiento definitivo de la fístula urinaria. Para una revisión más pormenorizada de la uropatía obstructiva el lector puede consultar otros capítulos de este libro.

Enfermedad renal intrínseca

Las principales causas de IRA secundaria a una enfermedad renal intrínseca incluyen la glomerulonefritis aguda (GNA), la nefritis intersticial aguda (NIA) y la NTA. La NTA es la causa más frecuente de IRA en el paciente internado y por este motivo recibe una atención especial.

Glomerulonefritis aguda

El análisis de orina es sumamente importante en la evaluación de pacientes con IRA. El médico debe entrenarse en forma adecuada para interpretar correctamente los hallazgos microscópicos. Estos conocimientos son esenciales para identificar una GNA como causa de IRA porque el diagnóstico de GNA influye de manera significativa sobre el enfoque terapéutico del paciente.

La presencia de proteinuria, hematuria y cilindros eritrocitarios en el sedimento urinario es patognomónica de glomerulonefritis. Estos hallazgos en el sedimento urinario combinados con un deterioro rápido de la función renal determinan el síndrome clínico de la glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP). El cuadro 8-2 presenta una simplificación del diagnóstico diferencial de la GNRP. Si bien la reseña detallada de la GNRP supera las intenciones de este capítulo, es esencial tener presente la repercusión de los hallazgos microscópicos de GNA en el sedimento urinario sobre la evaluación y el manejo ulteriores del paciente. La evaluación posterior de estos pacientes generalmente incluye estudios serológicos para evaluar la presencia de vasculitis sistémica, colagenopatías o procesos infecciosos. Además, las evidencias microscópicas de GNA también son indicación para obtener una muestra de biopsia renal. La GNRP abarca diversas glomerulonefritis que evolucionan hacia la insuficiencia renal en el curso de días a semanas en presencia de una proliferación extracapilar significativa (es decir, formación de semilunas en un alto procentaje de glomérulos).

Los pacientes con GNRP han sido divididos en tres categorías definidas por la patogenia inmunológica: tipo I o enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular (p. ej., síndrome de Goodpasture), tipo II o enfermedad por depósitos de complejos inmunes (p. ej., lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis posinfección estreptocócica) y tipo III o pauciinmune (p. ej., granulo-

Cuadro 8-2. *Diagnóstico diferencial de glomerulonefritis rápidamente progresiva*

Enfermedades multisistémicas
Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad de Goodpasture
Púrpura de Schönlein-Henoch
Vasculitis necrosante (incluida la granulomatosis de Wegener)
Crioglobulinemia (relacionada con las hepatitis B o C)
Neoplasia (colon, pulmón)
Policondritis recidivante
Enfermedad de Behçet
Trastornos superpuestos a una enfermedad glomerular primaria
Glomerulonefritis membranoproliferativa (tipos I, II)
Glomerulonefritis membranosa
Nefropatía por IgA
Enfermedades infecciosas
Glomerulonefritis posestreptocócica
Endocarditis infecciosa
Sepsis visceral
Hepatitis B o C
Fármacos y agentes tóxicos
Alopurinol
D-penicilamina
Hidralazina
Rifampicina
Causas idiopáticas
Tipo I: enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular
Tipo II: enfermedad mediada por complejos inmunes
Tipo III: pauciinmune (ANCA +)

ANCA, anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos.

matosis de Wegener). La clasificación de estos pacientes se basa en los resultados de los estudios de inmunofluorescencia en muestras de biopsia renal y los resultados de las pruebas serológicas para la detección de anticuerpos antimembrana basal glomerular, anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos, estudios serológicos para el lupus, etc. Las modalidades terapéuticas específicas para cada una de estas entidades incluyen esteroides por vía parenteral, ciclofosfamida, otros agentes citotóxicos y plasmaféresis y pueden salvar la vida del paciente. Por este motivo, el diagnóstico temprano de la GNRP es imperativo.

Nefritis intersticial aguda

El diagnóstico de IRA secundaria a NIA es sugerido por la presencia de piuria estéril, cilindros leucocitarios y eosinofiluria (demostrada mediante la tinción de Hansel) en el sedimento urinario (Michel y Kelly, 1998). **La NIA generalmente es inducida por la farmacoterapia; si bien la lista de fármacos potencialmente causales es extensa, en el cuadro 8-3 se enumeran los compuestos asociados más a menudo con la enfermedad.** La NIA también puede ser consecuencia de la sarcoidosis o una infección por estreptococos, virus o *Legionella*.

Los cambios histopatológicos principales son edema intersticial y un importante infiltrado de linfocitos T y monocitos (Laberke y Bohle, 1980). También es posible detectar células plasmáticas eosinofílicas y células polimorfinucleares. La formación de granulomas, antiguamente atribuida en forma exclusiva a la enfermedad renal asociada con la sarcoidosis, puede observarse en cualquier forma de NIA.

La presentación clínica puede ser sumamente variable. La NIA generalmente se asocia con un sedimento urinario anormal (proteinuria leve, piuria, eosinofiluria), eosinofilia, fiebre y un nivel creciente de S_{cr} asociado con la administración del fármaco causal (Nolan y col., 1986). El eritema cutáneo se ve en alrededor del 25% de los casos. Cabe señalar que la presencia de eosinofilia o eosinofiluria se observa en más del 75% de los pacientes con NIA. Estos hallazgos están ausentes en los casos de NIA asociados con el uso de AINE. La proteinuria en general es modesta y usualmente no es mayor de 0,5 a 1 g/día. No obstante, se han documentado algunos casos de proteinuria dentro del rango nefrótico (secundaria a una enfermedad con cambios mínimos) en pacientes con NIA inducida por AINE (sobre todo el fenoprofeno) y en ciertos casos seleccionados de NIA asociada con ampicilina, rifampicina, ranitidina e interferón. Se sugirió que el aumento de la permeabilidad capilar se relacionaría con la liberación de citocinas por las células T infiltrantes (Neilson, 1989).

EL desarrollo de NIA no depende de la dosis administrada y pueden observarse recurrencias después de una segunda exposición al mismo fármaco o a un fármaco relacionado. La NIA puede manifestarse entre 3 días (sobre todo en el caso de una segunda exposición) y varias semanas después del tratamiento con el fármaco causal. Si bien el cuadro clínico en un paciente individual puede ser muy sugestivo de NIA, la confirmación del diagnóstico requiere de biopsia renal. No obstante, la mayoría de los médicos basan el diagnóstico en la respuesta a la interrupción del tratamiento con el supuesto agente causal (Kida y col., 1984). Los pacientes en quienes se observa una mejoría de la función renal en el curso de algunos días de interrumpido el tratamiento con el presunto agente causal no requieren una evaluación ni un tratamiento ulteriores. La ausencia de respuesta inicial, la presencia de una IRA severa o un diagnóstico incierto son indicaciones para establecer un diagnóstico definitivo mediante la biopsia renal. El papel desempeñado por el centellograma con galio en el diagnóstico de la NIA no se ha establecido con claridad. Este estudio a menudo es positivo con la NIA y negativo con una NTA, pero a veces aparecen resultados falsos positivos y falsos negativos (Wood y col., 1978).

Cuadro 8-3. *Fármacos capaces de provocar una nefritis intersticial aguda*

AINE (sobre todo el fenoprofeno)
Penicilinas y cefalosporinas
Rifampicina
Sulfonamidas (furosemida, bumetanida, diuréticos tiazídicos y trimetoprima-sulfametoxazol)
Cimetidina
Alopurinol
Ciprofloxacina y tal vez otras quinolonas
5-Aminosalicilatos

AINE, antiinflamatorios no esteroides.

El tratamiento inicial consiste en interrumpir la administración del agente causal con la expectativa de que la función renal mejore en el curso de 3 a 7 días. No hay ensayos controlados que evaluaran la eficacia de los agentes inmunosupresores en el pequeño subgrupo de pacientes con NIA demostrada por biopsia que no respondieron al tratamiento inicial. Se cuenta con alguna evidencia experimental y ciertos indicios clínicos que sugieren que el tratamiento con esteroides, agentes citotóxicos o ambos tipos de fármacos podría acelerar la recuperación de la función renal y reducir la fibrosis intersticial. (Schwartz y col., 2000).

Necrosis tubular aguda

Incidencia y etiología

Globalmente la IRA puede afectar un 2 a 5% de todos los pacientes internados en un hospital de cuidados terciarios, y la incidencia de IRA en una unidad de terapia intensiva médica o quirúrgica selecta puede ser mayor del 20 al 30%. La mayoría de los casos de IRA adquirida en el hospital son secundarios a NTA (Myers y Moran, 1986). **Las principales causas de NTA son la hipoperfusión y la isquemia renales, aunque se están registrando con frecuencia creciente agresiones nefrotóxicas provocadas por diversos agentes. La lista de agentes nefrotóxicos potenciales es exhaustiva. Los cuadros 8-4 y 8-5 presentan una lista detallada de compuestos nefrotóxicos endógenos y exógenos.**

La nefropatía por pigmento puede sospecharse en la situación clínica apropiada (postraumatismo o posintoxicación) en presencia de la siguiente discrepancia: hematuria con la tira de inmersión urinarias y ausencia de eritrocitos en el sedimento urinario. La combinación de hipoperfusión renal y la agresión ne-

Cuadro 8-4. *Causas de insuficiencia renal aguda tóxica exógena*

Antibióticos
Aminoglucósidos
Cefalosporinas
Sulfonamidas, cotrimoxazol
Tetraciclinas
Anfotericina B
Polimixina, colistina
Bacitracina
Pentamidina
Vancomicina
Aciclovir
Foscarnet

Agentes anestésicos
Metoxifluorano
Enfluorano

Medios de contraste
Diatrizoato
Iotalamato
Bunamiodil
Ácido iopanoico

Regímenes antiulcerosos
Cimetidina
Exceso de leche-álcali

Diuréticos
Mercuriales
Ticrinafeno

Agentes quimioterapéuticos e inmunosupresores
Cisplatino
Carboplatino
Ifosfamida
Metotrexato
Nitrosourea
Plicamicina
Ciclosporina
Tacrolimo
D-penicilamina
IL-2 recombinante
Interferón

Analgésicos
AINE

Inhibidores de la proteasa del HIV
Indinavir
Ritonavir

Solventes orgánicos
Glicoles (etilenglicol, dietilenglicol)
Hidrocarburos halogenados (CCl_4, tetracloroetileno, tricloroetileno)
Hidrocarburos aromáticos (tolueno)
Hidrocarburos aromáticos-alifáticos
5-Azatidina (petrolato, querosén, trementina, parafenileno diamina)

Metales pesados y venenos
Insecticidas (clordano)
Herbicidas (paraquat, diquat)
Raticidas (P elemental)
Hongos
Mordeduras de serpientes*
Picaduras*
Toxinas bacterianas*

Sustancias químicas*
Anilina
Hexol
Cresol
Cloratos
Bromato de potasio

Drogas recreativas†
Heroína
Anfetamina

Diversos
Dextranos
EDTA
Radiaciones
Silicona
Ácido ε-aminocaproico*
Inhibidores de la ECA

* Toxicidad directa o efectos sistémicos indirectos (shock, hemólisis o coagulación intravasculares).
† Instalación lenta de insuficiencia renal salvo que se asocie con rabdomiólisis.
ECA, enzima convertidora de la angiotensina; EDTA, ácido etilenodiaminotetraacético; IL-2, interleucina-2; AINE, agentes antiinflamatorios no esteroides.
De Nally JV: Acute renal failure. En Stoller JK, Ahmed M, Longworth DL (eds.): The Cleveland Clinic Intensive Review of Internal Medicine, 2ª ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p. 568.

Cuadro 8-5. *Insuficiencia renal aguda relacionada con productos nefrotóxicos endógenos*

Nefropatía por pigmentos
Mioglobina
Hemoglobina*
Metahemoglobina*

Depósito de cristales intrarrenales
Ácido úrico
Calcio
Oxalato

Síndromes tumorales específicos
Síndrome de lisis tumoral
Discrasias de las células plasmáticas (p. ej., riñón del mieloma)

* Efecto nefrotóxico directo cuestionable.
De Nally JV: Acute renal failure. En Stoller JK, Ahmed M, Longworth DL (eds.): The Cleveland Clinic Intensive Review of Internal Medicine, 2ª ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p. 567.

frotóxica de la mioglobina o hemoglobina en el interior de los túbulos proximales puede conducir a una NTA. El diagnóstico temprano de este trastorno es esencial dado que en estos casos está indicada la diuresis alcalina forzada para minimizar el riesgo de nefrotoxicidad. Asimismo, en una situación clínica adecuada, cuando aparece hiperuricemia, hiperuricosuria y cristaluria debe sospecharse un síndrome de lisis tumoral. La diuresis alcalina forzada puede limitar la nefrotoxicidad y por lo general se recomienda como medida profiláctica antes de administrar un régimen de quimioterapia agresivo.

En la práctica contemporánea de la medicina basada en el hospital es importante comentar el diagnóstico de IRA en dos poblaciones de pacientes especiales. Los pacientes con infección por HIV pueden tener IRA secundaria a las mismas causas que los pacientes no infectados, no obstante los agentes inhibidores de la proteasa se han asociado con una mayor incidencia de IRA. El ritonavir y el indinavir (así como el aciclovir, el foscarnet y la sulfadiazina) se han asociado con IRA reversible secundaria a cristaluria y obstrucción intrarrenal (Olyaei y col., 2000). Además, los pacientes tratados con indinavir pueden presentarse con un cólico renal secundario a la formación de cálculos renales de indinavir y la obstrucción resultante del tracto urinario (Kohan y col., 1999).

La segunda población especial de pacientes es representada por los receptores de trasplantes de médula ósea. Después de un trasplante de médula ósea pueden observarse varios síndromes nefrológicos según el tiempo transcurrido desde la operación. Durante el período perioperatorio es probable observar NTA secundaria a síndrome de lisis tumoral, infusión de médula ósea, sepsis o administración de antibióticos (sobre todo aminoglucósidos y anfotericina B) (Herget-Rosenthal y col., 2000). Entre los días 10 y 16 la IRA generalmente se atribuye a una enfermedad venooclusiva hepática secundaria a la lesión de las células endoteliales provocada por la radioterapia o la quimioterapia. Desde una perspectiva clínica la presentación de esta enfermedad simula un síndrome hepatorrenal. Después de transcurridos 4 a 12 meses la IRA puede deberse a un síndrome urémico hemolítico posiblemente relacionado con la ciclosporina o la radioterapia. Los tratamientos de recambio plasmático han tenido resultados decepcionantes.

Evolución natural

La fase oligúrica generalmente comienza menos de 24 horas después del episodio desencadenante y puede durar entre 1 y 3 semanas. El volumen de orina promedia los 150 a 300 mL/día. Durante esta fase el médico debe mantenerse alerta para detectar ciertas complicaciones usuales, con especial hincapié en alteraciones metabólicas, hemorragia digestiva e infección.

La fase diurética se caracteriza por un aumento progresivo del volumen de orina que preanuncia la recuperación renal. No obstante, el nivel sérico de creatinina puede continuar en aumento durante otras 24 a 48 horas antes de alcanzar una meseta para luego declinar progresivamente. En la actualidad la poliuria severa durante esta fase es un hallazgo menos frecuente. Durante esta fase de la IRA es esencial el manejo cuidadoso del paciente dado que durante este período tiene lugar hasta un 25% de las muertes por IRA, por lo general como consecuencia de alteraciones hidroelectrolíticas e infecciones. Por último se instala la fase de recuperación. Durante esta fase la función renal retorna a niveles casi basales, no obstante las alteraciones de la concentración y la dilución urinarias pueden persistir durante semanas o meses.

Fisiopatología

El conocimiento cabal de los mecanismos básicos que contribuyen al desarrollo de la NTA es esencial para comprender las modalidades terapéuticas actuales destinadas a limitar la lesión renal y acelerar la recuperación del riñón (fig. 8-1). En la práctica hospitalaria la NTA isquémica representa la forma más frecuente de IRA; en consecuencia, el análisis desarrollado a continuación se centrará en la lesión renal isquémica.

Biología celular de la isquemia renal

Durante la isquemia y la reperfusión se produce una diversidad de cambios bioquímicos responsables de la disfunción celular observada en la NTA (Myers y col., 1984; Myers y Moran, 1986). **El evento bioquímico trascendente en la isquemia renal es la depleción de ATP, fuente de energía principal para el trabajo celular.** El ATP es metabolizado en AMP. En condiciones de escasez prolongada de oxígeno el AMP es metabolizado para formar los nucleótidos adenosina, inosina e hipoxantina. Estos compuestos se difunden hacia el exterior de la célula y ello determina la disminución de la reserva de sustrato para la síntesis de ATP después de la reperfusión (Brady y col., 1996). Además, la hipoxantina se vuelve un sustrato importante en el proceso de formación de radicales oxigenados libres durante el período de reperfusión. La administración exógena de adenina e inosina atenúa el grado de lesión celular en la isquemia renal experimental (Siegel y Glazier, 1980).

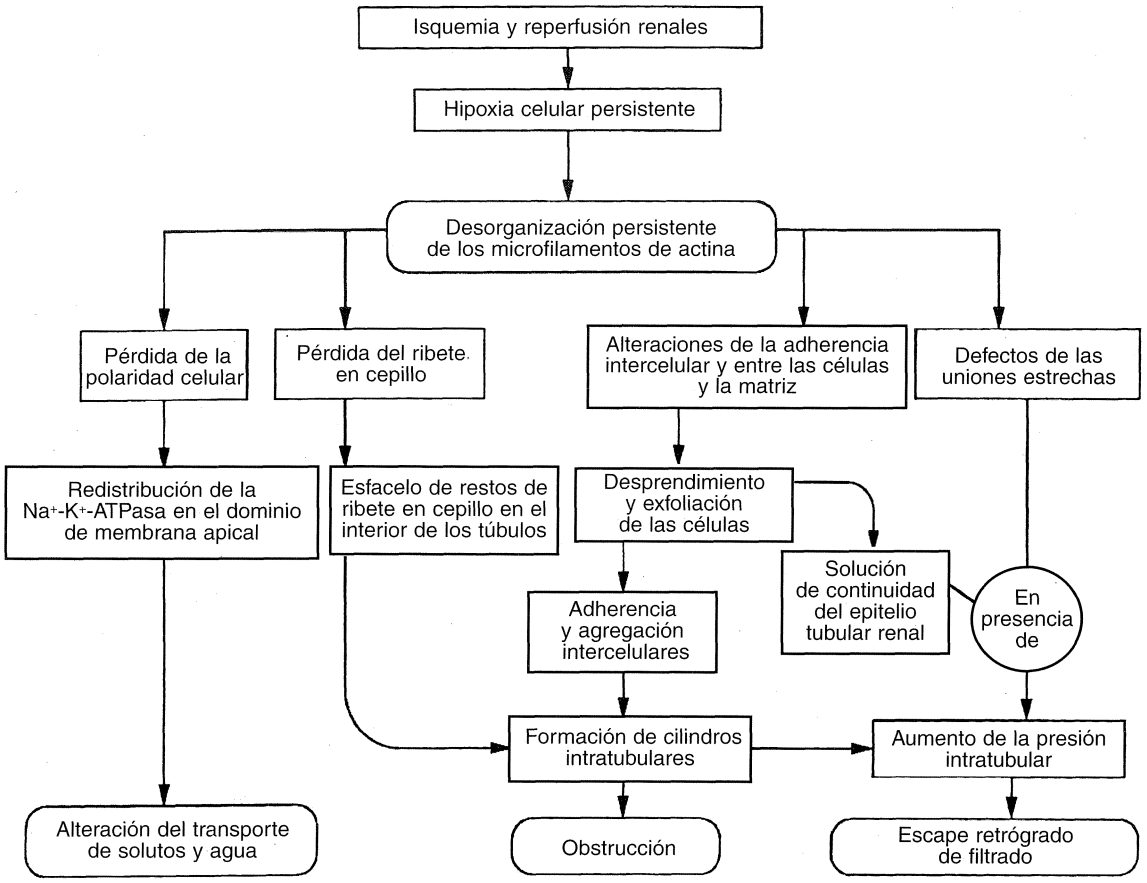


Fig. 8-1. Fisiopatología de la insuficiencia renal isquémica. La marcada reducción del índice de filtración glomerular (IFG) asociada con la isquemia renal se debe a una combinación de alteraciones hemodinámicas intrarrenales y lesiones del epitelio tubular que conducen a la obstrucción tubular y al escape retrógrado del ultrafiltrado glomerular. (De Brady HR, Brenner BM, Lieberthal W: Acute renal failure. En Brenner BM [ed.]: Brenner & Rector"s The Kidney. Philadelphia, WB Saunders, 1996, págs. 1200-1252.)

La depleción de ATP determina un deterioro de la función de las ATPasas de membrana plasmática e intracelulares, las cuales son esenciales para un funcionamiento celular normal. La disfunción de la Na^+-K^+-ATPasa determina una alteración de las concentraciones citosólicas de Na^+ y K^+ con tumefacción celular resultante (Alejandro y col., 1995). **La disfunción de la Na^+-Ca^{2+}-ATPasa de la membrana plasmática y la Ca^{2+}-ATPasa intracelular determina un aumento del nivel intracelular de Ca^{2+}.** El aumento del nivel intracelular de Ca^{2+} se ha asociado con diversas manifestaciones de daño renal, incluidos la ruptura del citoesqueleto, la activación de fosfolipasas dependientes del calcio, la aceleración de la conversión de xantina deshidrogenasa en xantina oxidasa (lo que aumenta el riesgo de lesión por reperfusión) y el desacople de la fosforilación oxidativa (Brady y col., 1996). La activación de las fosfolipasas conduce a un daño de la capa lipídica, cuya integridad es esencial para el funcionamiento normal de la membrana plasmática y ciertas organelas intracelulares (p. ej., las mitocondrias). La activación de la fosfolipasa conduce a la acumulación de ácidos grasos libres y lisofosfolípidos que interfieren con funciones vitales de las células, aunque los mecanismos responsables no se conocen con certeza.

El estrés oxidativo durante la reperfusión posisquémica se asocia con lesiones celulares (fig. 8-2). Debe recordarse que el ATP es metabolizado para formar hipoxantina. Los niveles intracelulares altos de Ca^{2+} activan a una proteasa dependiente de la calmodulina que convierte la xantina deshidrogenasa en xantina oxidasa (Brady y col., 1996). La conversión de hipoxantina en xantina durante el período de reperfusión es la fuente principal de superóxido. El superóxido es metabolizado para formar OH^- que provocan daño celular. Por último, durante este proceso también es activada la proteasa calpaína, la que contribuye al desarrollo de lesiones isquémicas renales (Edelstein y col., 1997). La calpaína regula los canales de membrana, la activación de cinasas y las interacciones entre las proteínas de citoesqueleto.

Daño y reparación de las células tubulares

Como su nombre lo indica, la NTA isquémica se caracteriza por lesiones de las células tubulares. Estas lesiones pueden ser subletales o letales. Dado que la necrosis evidente no es un hallazgo histopatológico característico de la NTA (Racusen y col., 1991) las lesiones subletales revisten importancia. **En condiciones de función renal normal la médula trabaja al borde de la hipoxia**

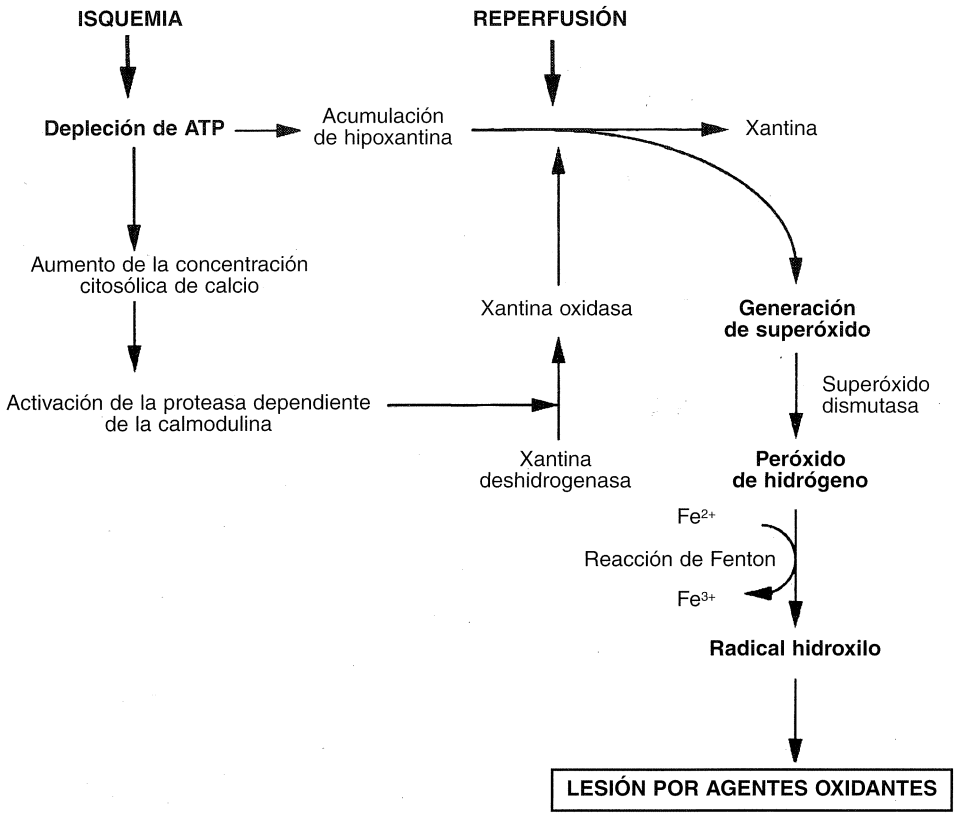


Fig. 8-2. Fisiopatología de la lesión por reperfusión. Generación de especies oxigenadas reactivas. Para mayores detalles véase el texto. (De Brady HR, Brenner BM, Lieberthal W: Acute renal failure. En Brenner BM [ed.]: Brenner & Rector's The Kidney. Philadelphia, WB Saunders, 1996, págs. 1200-1252.)

debido a la difusión por contracorriente del oxígeno desde los vasa recta descendentes hacia los vasa recta ascendentes. En condiciones de isquemia prolongada la hipoxia medular se intensifica y los altos requerimientos metabólicos de las estructuras nefronales localizadas en la médula renal externa las tornan sumamente sensibles a la agresión isquémica. Las lesiones más severas se observan en la porción S3 de los túbulos proximales (Witzgall y col., 1994). **Otras estructuras que sufren daños en esta región incluyen la rama gruesa ascendente del asa de Henle medular, estructura metabólicamente activa con un contenido abundante de Na^+-K^+-ATPasa que requiere energía.**

Las lesiones subletales de las células tubulares conducen a aberraciones de la organización citoesquelética de las células tubulares (Molitoris, 1991) (fig. 8-3). Esta alteración se manifiesta como una pérdida de la polaridad celular, con desaparición del ribete en cepillo y una redistribución de la Na^+-K^+-ATPasa basolateral y las integrinas (Lieberthal, 1997). Este fenómeno altera el transporte unidireccional normal de sal y agua a través de las células tubulares y el epitelio tubular renal pierde la capacidad de actuar como barrera al movimiento libre de agua y solutos. La desaparición de las uniones estrechas permite el escape retrógrado de filtrado glomerular, alteración que representa una de las características fisiopatológicas bien establecidas de la NTA. Además de la pérdida de las uniones estrechas se observa una disminución de la adherencia entre la matriz y las células (Gailit y Clark, 1993). La redistribución de las integrinas altera la adherencia celular normal a la membrana basal tubular. Estos procesos conducen a alteraciones de la adherencia intercelular normal y contribuyen a la obstrucción tubular. Esta hipótesis es convalidada por estudios que demostraron que un exceso de una secuencia de proteína matricial (péptidos RGD), que constituye un ligando esencial de las β_1-integrinas atenúa la disminución del IFG en modelos experimentales de NTA (Noiri y col., 1994). Conceptualmente los receptores para la integrina se encuentran saturados debido al exceso de ligandos de proteína matricial, lo que determina que los receptores no se encuentren disponibles para una adherencia intercelular anormal. Esto puede disminuir la obstrucción tubular y el escape retrógrado de filtrado glomerular.

Después de una lesión subletal el riñón tiene una notable capacidad de reparación de la estructura y la función normales. El estudio de la recuperación renal después de una NTA representa un concepto relativamente novedoso que abre un horizonte de aplicaciones clínicas potenciales. El aumento de la actividad mitótica y la regeneración epitelial representan rasgos notables de la NTA (Thadhani y col., 1996). Ciertos aspectos del proceso de recuperación renal son idénticos a eventos del desarrollo renal (Witzgall y col., 1994). Existen numerosos factores de crecimiento que desempeñan un papel en la recuperación renal. Se ha demostrado que el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) y el factor de crecimiento de los hepatocitos limitan el daño renal y aceleran la recuperación renal en modelos experimentales de NTA isquémica (Thadhani y col., 1996).

Hemodinamia de la isquemia renal

La NTA isquémica reduce el FSR en un 50% o más y el defecto de la perfusión es más pronunciado en la

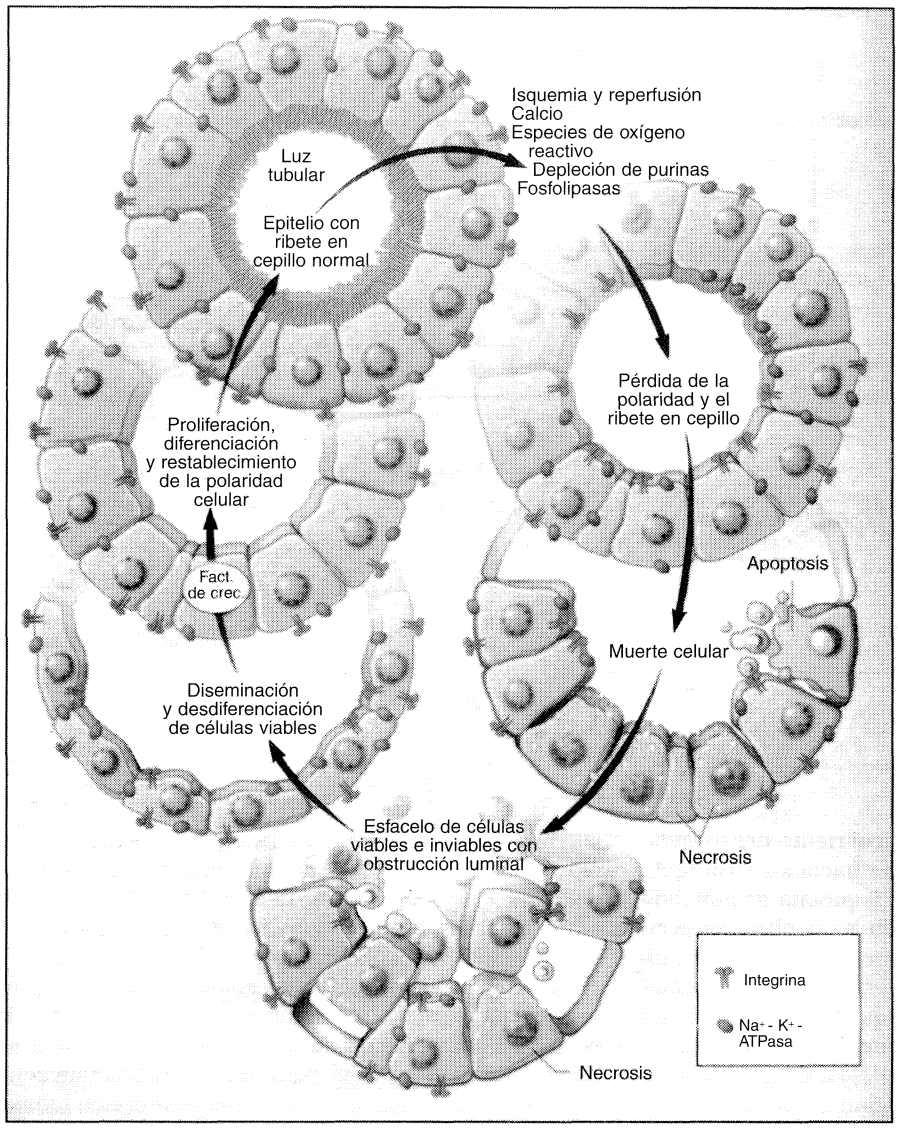


Fig. 8-3. Lesión y reparación de las células tubulares en la insuficiencia renal aguda isquémica. La isquemia y la reperfusión determinan alteraciones morfológicas de los túbulos proximales. Estas alteraciones incluyen la pérdida del ribete en cepillo, la pérdida de la polaridad celular y la redistribución de las integrinas y la Na^+-K^+-ATPasa hacia la superficie apical. Durante este proceso se produce el esfacelo de células viables e inviables en la luz tubular, lo que determina la formación de cilindros con obstrucción luminal resultante. El riñón dañado tiene capacidad de recuperación estructural y funcional. Durante este proceso de recuperación tienen lugar la diseminación y la diferenciación de células viables, lo que reproduce mecanismos inherentes al desarrollo renal normal. Una diversidad de factores de crecimiento contribuye a la restauración de la arquitectura renal normal. (Reproducido con autorización de Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV: Acute renal failure. N Engl Med 1996;334:1448-1460. Massachusetts Medical Society, Copyright© 1996. Todos los derechos reservados.)

médula renal externa. Los dos mecanismos principales responsables de este fenómeno son la vasoconstricción y la congestión de los vasos sanguíneos medulares por la presencia de leucocitos, eritrocitos y plaquetas. El daño renal isquémico se caracteriza por una vasoconstricción intrarrenal secundaria a una lesión de las células endoteliales. La vasoconstricción es consecuencia de un desequilibrio entre la endotelina y el óxido nítrico derivado del endotelio (Lieberthal, 1997). Se observó que los bloqueantes de los receptores para la endotelina mejoran el daño renal isquémico y la función renal (Lieberthal, 1997). La lesión persistente de las células endoteliales en la NTA también conduce a una disminución de la producción de óxido nítrico derivado del endotelio por parte de la enzima óxido sintasa constitutiva. A su vez, la disminución de la producción de óxido nítrico derivado del endotelio conduce directamente a la vasoconstricción, pero también permite un incremento de la producción de endotelina (Lieberthal, 1998).

Las alteraciones hemodinámicas en la NTA también son perpetuadas por la congestión de los vasos sanguíneos medulares. La evidencia disponible en la actualidad sugiere que la lesión isquémica conduce a la liberación de mediadores inflamatorios que activan moléculas de adherencia presentes en los leucocitos y así modulan los receptores endoteliales para estas moléculas. La introducción de anticuerpos contra las moléculas de adherencia leucocitaria o sus ligandos endoteliales (p. ej., molécula de adherencia intercelular-1) atenúan las lesiones isquémicas renales (Kelly y col., 1996; Dragun y Haller, 1999).

Enfoque clínico del diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda

General

La diferenciación entre causas prerrenales, renales intrínsecas y posrenales de IRA puede ser difícil (fig. 8-4). **En todos los pacientes con IRA debe realizarse un interrogatorio y un examen físico completos para evaluar estado de hidratación, hemodinamia cardiovascular, agresiones nefrotóxicas potenciales y evidencias de enfermedad sistémicas. Todas las interven-**

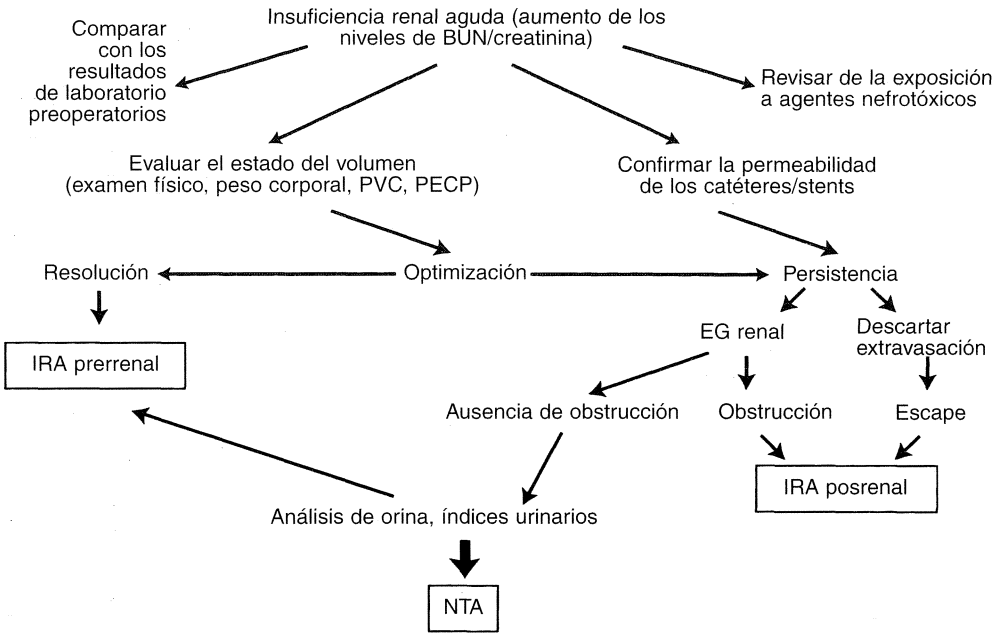


Fig. 8-4. Algoritmo para el diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda. Para mayor detalle véase el texto. (De Goldfarb DA, O'Hara JF: Etiology, pathogenesis, and management of peri-operative acute renal failure. AUA Update Series, Lección 4, tomo 20, 2001.) IRA: insuficiencia renal aguda; NTA, necrosis tubular aguda; BUN, nitrógeno ureico en sangre; PVC, presión venosa central; EG, ecografía; PECP, presión de enclavamiento capilar pulmonar.

ciones terapéuticas y los fármacos utilizados en un paciente con IRA deben evaluarse teniendo en cuenta las modificaciones de la función renal a través del tiempo. Por lo tanto, es esencial conocer el nivel de función renal preexistente. Se deben identificar los factores de riesgo asociados con IRA, como edad avanzada, trastornos concurrentes (insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, disfunción renal, diabetes), exposición a agentes de contraste radiográfico, uso de AINE o inhibidores de la ECA y episodios ateroembólicos. En los casos de IRA perioperatoria los factores de importancia incluyen el tipo y la magnitud del procedimiento (a cielo abierto frente a endoscópico), la magnitud de la pérdida de sangre, la estabilidad hemodinámica, la integridad del tracto urinario y el tratamiento farmacológico durante la operación.

Durante el examen físico es imperativo evaluar los signos vitales y los parámetros hemodinámicos. La presencia de hipotensión, sobre todo ortostática, sugiere una depleción del volumen y una IRA prerrenal. La hipertensión con insuficiencia renal avanzada puede ser un indicador de sobrecarga de volumen que sugiere la necesidad de un tratamiento con diuréticos o diálisis. El peso corporal del paciente es importante y la evaluación diaria de este parámetro contribuye al diagnóstico y el manejo de la IRA. Una disminución aguda del peso corporal en el curso de algunos días puede indicar una depleción del volumen y el origen prerrenal de la IRA. Por el contrario, el aumento del peso corporal asociado con un aumento del nivel sérico de creatinina sugiere una NTA con sobrecarga líquida. Después de ciertos procedimientos urológicos mayores (p. ej., cistectomía, nefrectomía, trasplante), la medición de la presión venosa central o la presión de enclavamiento en la arteria pulmonar representa el método más preciso para evaluar el estado de hidratación. Otros parámetros clínicos que se correlacionan con el estado líquido incluyen la distensión de las venas cervicales, la presencia de rales pulmonares y el edema periférico (pretibial o presacro).

La producción urinaria puede orientar hacia el diagnóstico de IRA. La presencia de una oligoanuria pronunciada sugiere una obstrucción del tracto urinario, una obstrucción renovascular o una necrosis cortical. Por otra parte, la IRA no oligúrica se observa con frecuencia creciente, por lo cual reviste suma importancia el monitoreo cuidadoso del nivel sérico de creatinina en los pacientes de riesgo.

El análisis de orina es un elemento esencial en la evaluación del paciente con IRA. Un simple análisis de orina puede orientar hacia la causa de la IRA. El cuadro 8-6 presenta una relación entre las diversas anormalidades urinarias y los diagnósticos clínicos. Por ejemplo, la presencia de proteinuria, hematuria y cilindros eritrocitarios es un hallazgo patognomónico de glomerulonefritis. El sedimento típico de la NTA contiene cilindros granulares pigmentados (color marrón lodo)

Cuadro 8-6. *El sedimento urinario en la insuficiencia renal aguda*

Hallazgos en el sedimento	*Diagnóstico*
Normal	Prerrenal u obstrucción
Cilindros eritrocitarios, eritrocitos	GNA o vasculitis
Eosinófilos	NIA
Cilindros granulares pigmentados	NTA

GNA, glomerulonefritis aguda; NIA, nefritis intersticial aguda; NTA, necrosis tubular aguda.

$$\text{Excreción fraccional de sodio } (FE_{Na}) = \frac{\frac{U_{Na} \times V}{P_{creat}}}{\frac{U_{creat} \times V}{P_{creat}}} \times 100\%$$

$$\text{Índice de insuficiencia renal (IIR)} = \frac{U_{Na} \times P_{creat}}{U_{creat}}$$

Fig. 8-5. Índices urinarios.

y células epiteliales tubulares renales y estos hallazgos pueden detectarse en casi un 80% de los casos de IRA oligúrica.

La evaluación bioquímica de la orina también puede orientar hacia la etiología de la IRA. Es importante medir los niveles urinarios de sodio y creatinina y la osmolalidad de la orina y calcular la excreción fraccional de sodio o el índice de falla renal (fig. 8-5). Cabe señalar que una excreción fraccional de sodio (o un índice de falla renal) de baja magnitud puede asociarse con uremia prerrenal o con GNA (cuadro 8-7). Estas entidades pueden ser diferenciadas clínicamente mediante el examen de los resultados del análisis de orina. Los trastornos asociados con una uremia prerrenal se acompañan de un análisis de orina sin particularidades, mientras que la GNA se asocia con proteinuria, eritrocitos y cilindros eritrocitarios en el sedimento urinario. Otras causas de IRA acompañadas de una baja excreción fraccional de sodio incluyen el síndrome hepatorrenal y ciertos tipos de NTA, como la secundaria al uso de material de contraste por vía IV, a rabdomiólisis, a sepsis y a falla multiorgánica. Tanto la NTA como la obstrucción del tracto urinario pueden asociarse con una elevación de la excreción fraccional de sodio o el índice de falla renal. En este caso el análisis de orina también es esencial para el diagnóstico diferencial. La NTA tiene un sedimento típico con cilindros granulares groseramente pigmentados mientras que en la obstrucción del tracto urinario el análisis de orina no presenta mayores particularidades y puede revelar microhematuria.

Estudios de diagnóstico por imágenes

Existen numerosas modalidades diagnósticas por imágenes clínicamente útiles para la evaluación de la IRA.

Cuadro 8-7. *Patrones de indicadores urinarios en la insuficiencia renal aguda*

	Prerrenal o GNA	*NTA u obstrucción*
[Na^+] urinario, mEq/L	<20	>40
Relación creatinina urinaria/creatinina plasmática	>30	<20
Índice de falla renal	<1	>1
FE_{Na}	<1	>1
Osmolalidad urinaria	>500	<400

GNA, glomerulonefritis aguda; NTA: necrosis tubular aguda; FE_{Na}, excreción fraccional de sodio.

La técnica utilizada con mayor frecuencia es la ecografía renal. Como se mencionó antes en la sección titulada "Insuficiencia renal aguda posrenal", este estudio no invasivo y rápidamente disponible es sensible para la detección de la hidronefrosis.

Sin embargo, existen casos de obstrucción aguda en una fase temprana no asociada con hidronefrosis (Somerville y col., 1992). En la práctica clínica la ecografía se utiliza para diferenciar una NTA de una obstrucción del tracto urinario. La ecografía dúplex de la arteria renal es útil para la identificación de una estenosis o una trombosis arteriales (Olin, 1994). La ausencia de señal Doppler proveniente de la arteria renal confirma el diagnóstico de trombosis de la arteria renal.

Otro estudio diagnóstico por imágenes utilizado con frecuencia en pacientes con IRA es la radiografía simple del abdomen con la finalidad de identificar la presencia y la ubicación de cálculos renales. Además, este estudio es particularmente útil para determinar la posición de los stents y los drenajes.

La centellografía renal con radionúclidos es un estudio diagnóstico por imágenes válido en ciertas circunstancias. En pacientes con insuficiencia renal la mercaptoacetiltriglicina (MAG3) marcada con tecnecio (Tc) 99 m es un agente de mayor utilidad que el ácido dietilenotriaminopentaacético (DTPA) marcado con Tc 99m y permite evaluar el flujo sanguíneo y la función renales (Taylor, 1999). **La centellografía renal también representa una herramienta sencilla para evaluar el FSR en situaciones en las que existe una alta probabilidad de trombosis de la arteria renal, como el posoperatorio de una nefrectomía parcial o un trasplante renal.** Los estudios con radionúclidos son particularmente valiosos en presencia de una insuficiencia renal que impide el uso de material de contraste yodado (Jafri y col., 1988). La renografía con radioisótopos también permite evaluar una extravasación urinaria.

Los estudios con material de contraste radiográfico (pielografía intravenosa, TC, angiografía) son de valor limitado en pacientes con IRA debido al riesgo de agravar la insuficiencia renal. La pielografía intravenosa se asocia con imágenes de calidad deficiente en el paciente urémico debido a la incapacidad de excretar normalmente el material de contraste. A pesar de ello los estudios radiológicos con material de contraste se realizan con frecuencia antes de una intervención quirúrgica y esto contribuye a la incidencia de IRA perioperatoria. La angiografía renal se utiliza para confirmar la presencia de trombosis, estenosis o disección arteriales.

Manejo de la insuficiencia renal aguda

El manejo de la IRA depende de la causa subyacente. En el caso de una IRA prerenal la corrección de los factores desencadenantes y la restauración de la perfusión renal generalmente llevan a la remisión del trastorno. En la medida en que sea posible es importante evitar el uso de cualquier fármaco potencialmente nefrotóxico. El mantenimiento de un volumen líquido normal es un factor esencial. Durante el período posoperatorio el cumplimiento de este último obje-

Cuadro 8-8. *Complicaciones de la insuficiencia renal aguda*

Sobrecarga de líquido
Hipertensión
Edema
Edema pulmonar agudo

Desequilibrios electrolíticos
Hiponatremia
Hiperpotasemia
Hipermagnesemia
Hiperfosfatemia
Hipocalcemia
Hipercalcemia (posrabdomiólisis)
Hiperuricemia
Acidosis metabólica

Signos y síntomas urémicos
Gastrointestinales
Náuseas
Vómitos
Hemorragia digestiva alta

Neurológicas
Alteraciones del estado mental
Encefalopatía
Coma
Convulsiones
Neuropatía periférica

Cardíacas
Pericarditis
Miocardiopatía urémica

Pulmonares
Pleuritis
Miocardiopatía urémica

Hematológicas
Hemorragia
Anemia

Inmunológicas
Alteración de la función de los granulocitos
Alteración de la función de los linfocitos

tivo requiere la juiciosa reposición de cristaloides, coloides y sangre con el monitoreo vigilante de la presión venosa central. El manejo de la IRA posrenal depende de la causa. Una obstrucción del tracto urinario requiere un drenaje apropiado y debe controlarse toda extravasación urinaria.

El manejo de la NTA se centra en la prevención de las complicaciones y la creación de un medio que permita la recuperación funcional renal (cuadro 8-8). Durante la evaluación clínica es imperativo investigar la presencia de causas reversibles, como depleción del volumen, obstrucción urinaria u oclusión vascular. Durante las fases iniciales una prueba terapéutica con líquidos isotónicos por vía parenteral puede corregir una IRA de origen prerrenal. A partir de entonces es esencial el monitoreo vigilante del paciente para mantener la normovolemia. En un paciente con oliguria es sumamente importante evitar una hidratación excesiva y una sobrecarga del volumen que obliguen a la instauración de la diálisis. Debe considerarse la posibilidad de utilizar fármacos a fin de convertir un estado oligúrico en un estado no oligúrico. En general el incremento del volumen urinario facilita el manejo de problemas relacionados con la sobrecarga líquida, la hiperpotasemia y la acidosis metabólica. El aumento del volumen de orina también puede permitir la instauración de nutrición parenteral total en pacientes en estado crítico. La conversión de una NTA oligúrica en una NTA no oligúrica puede reducir la morbilidad, la necesidad de diálisis y la mortalidad.

Intervención farmacológica

La intervención farmacológica con la finalidad de convertir una NTA oligúrica en una NTA no oligúrica es recomendable por las razones mencionadas antes. Se han realizado estudios experimentales con la administración de diuréticos, dopamina, péptido natriurético auricular (ANP) y bloqueantes del canal del calcio a fin de convertir una NTA oligúrica en una no oligúrica. No se sabe con certeza si los resultados de estos estudios experimentales pueden extrapolarse a pacientes propensos al desarrollo de IRA. Estudios no controlados sugieren que los pacientes que responden a manitol, furosemida o dopamina con un aumento de la excreción urinaria tienen mejores pronósticos que los pacientes que no responden a estos compuestos (Cosentino, 1995). Por otra parte, es posible que los pacientes que responden a este tratamiento en realidad presenten una enfermedad menos severa desde el comienzo. En el caso de pacientes con NTA establecida el tratamiento con diuréticos de asa puede incrementar la excreción urinaria pero tiene escasos efectos sobre la severidad o la duración de la IRA (Cosentino, 1995). A continuación reseñaremos los resultados de ensayos clínicos con dopamina, ANP y bloqueantes del canal del calcio en pacientes con NTA establecida.

Tanto los diuréticos de asa como el manitol han mostrado minimizar el grado de lesión renal si se los administra en el momento de la agresión isquémica (Hanley y Davidson, 1981; Schrier y col., 1984). **Ambos tipos de diuréticos son capaces de inducir una diuresis con el lavado resultante de restos celulares y cilindros obstructivos. Los diuréticos de asa (p. ej., ácido etacrínico, furosemida y bumetanida) ejercen sus acciones farmacológicas en el asa de Henle, en donde inducen una diuresis de solutos importante. Además, estos compuestos reducen el transporte activo de NaCl en la rama gruesa ascendente del asa de Henle y en consecuencia disminuyen el requerimiento de energía en el segmento metabólicamente activo que a menudo sufre la mayor agresión isquémica.** Existen varios motivos teóricos por los cuales los diuréticos de asa pueden ser beneficiosos en pacientes con IRA. Estos compuestos protegen las células de la rama gruesa ascendente del asa de Henle de la agresión hipóxica, aumentan el flujo tubular para prevenir la obstrucción intratubular, inhiben el mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular y de ese modo preservan un IFG adecuado y aumentan el FSR mediante una disminución de la resistencia vascular renal. Globalmente los datos clínicos disponibles no indican que los pacientes que responden a los diuréticos de asa evolucionen en forma más favorable (Shilliday y Allison, 1994). Se ha recomendado adminis-

trar un curso breve con altas dosis de diuréticos de asa en una fase temprana de la insuficiencia renal oligúrica con el objetivo de inducir una diuresis que contribuya al manejo del equilibrio líquido (Vijayan y Miller, 1998), Aún no se sabe con certeza si los diuréticos de asa en dosis altas realmente revierten la IRA o si simplemente modifican la evolución de la enfermedad mediante un aumento de la excreción de orina (Memoli y col., 1994).

En teoría el manitol, un diurético osmótico, puede mejorar la IRA mediante el lavado de los cilindros intratubulares, lo que produce un aumento de la velocidad de flujo tubular, aumento del FSR y el flujo de orina, disminución de la tumefacción de las células hipóxicas, preservación de la función mitocondrial y eliminación de radicales libres. El manitol continúa siendo recomendado como medicación profiláctica en ciertos pacientes de alto riesgo debido a los beneficios aparentes observados en modelos animales de IRA (Burke y col., 1983; Shilliday y Allison, 1994). **El manitol ha demostrado ciertos beneficios en pacientes con IRA** (Novick, 1983; Weimar y col., 1983), **sobre todo cuando se lo administró con fines profilácticos o poco tiempo después de una agresión isquémica o nefrotóxica.** El ejemplo clínico más representativo de este efecto es la administración de manitol antes del clampeo de la arteria renal durante una nefrectomía parcial. Generalmente, salvo que haya una depleción del volumen inequívoca, es bueno administrar diuréticos de asa porque el manitol en el paciente oligúrico puede inducir una sobrecarga líquida a través de un mecanismo osmótico.

Los defensores del uso de dopamina en dosis bajas (dosis "renales", 1 a 3 μg/kg/minutos) en el tratamiento de la IRA sostienen que este enfoque se asocia con numerosos efectos beneficiosos, como la menor necesidad de diálisis, una mejoría de la hemodinamia renal y un aumento de la supervivencia (DiBona, 1994). **Lamentablemente la revisión objetiva de los estudios controlados no confirma este concepto** (Denton y col., 1996; Lassnigg y col., 2000). Aparte de una posible mejoría del volumen minuto cardíaco es posible que la infusión de dopamina tenga un efecto benéfico directo sobre los riñones. La dopamina aumenta la oferta de oxígeno y sustratos (mediante un aumento del FSR), inhibe la actividad de la Na^+-K^+-ATPasa (reduciendo el consumo de oxígeno por las células renales) y ejerce una acción diurética (lo que alivia la obstrucción tubular) (Seri, 1995). La administración de dopamina en la práctica clínica fue cuestionada debido a la ausencia de ensayos prospectivos aleatorizados de envergadura que muestren un efecto beneficioso dudadero. En varios estudios la dopamina se ha asociado con la inducción de una diuresis natriurética significativa (Duke y col., 1994; Girbes y Smit, 1997). Solo unos pocos de todos los estudios clínicos con dopamina realizados en pacientes con IRA establecida han informado una mejoría de la función renal más allá de la diuresis natriurética (Parker y col., 1981; Davis y col., 1982). Estos estudios no fueron controlados y se llevaron a cabo en pacientes con oliguria internados en la unidad de terapia intensiva. En los pacientes trasplantados renales no se observó que la infusión de dopamina reduzca la incidencia de NTA o la necesidad de diálisis (Sandberg y col., 1992; Kadieva y col., 1993). **Las indicaciones clínicas para la administración de una infusión de dopamina parecen estar limitadas a su efecto diurético y su capacidad de convertir una oligúrica en una IRA no oligúrica. Si la infusión de dopamina no se asocia con efectos beneficiosos después de transcurridas 24 a 48 horas, debe ser interrumpida. Los estudios clínicos realizados no han mostrado en forma concluyente que la infusión de dopamina mejore la IRA.**

Los esfuerzos destinados a descubrir agentes dopaminérgicos más selectivos para utilizarlos durante el período perioperatorio en pacientes con IRA continúan. Los agonistas dopaminérgicos selectivos pueden exhibir los efectos renales más favorables como el aumento del FSR, el IFG, la excreción de sodio y el volumen de orina y evitar los efectos colaterales indeseables de otros agonistas de los receptores adrenérgicos (dopamina-2, α y β). El fenoldapam, un agonista de la dopamina-1, se ha asociado con un aumento del FSR, la excreción de sodio y el volumen de orina (Harvey y col., 1985; Gluck y col., 1987). Se requieren nuevos estudios clínicos para evaluar el papel desempeñado por los agentes agonistas selectivos de la dopamina-1 en el tratamiento perioperatorio de pacientes con IRA.

En algunos estudios efectuados en animales de experimentación los efectos de la IRA isquémica fueron revertidos mediante la infusión arterial intrarrenal de ANP (Nakamoto y col., 1987; Shaw y col., 1987), pero estas observaciones no se han confirmado en otros estudios experimentales. El presunto mecanismo responsable de este efecto es la vasodilatación inducida por el ANP. En modelos experimentales de NTA establecida la administración combinada de ANP con dopamina para prevenir la hipotesión sistémica indujo un aumento del IFG atribuido a un incremento de la presión intraglomerular secundario a la vasodilatación de la arteriola aferente (Conger y col., 1991). Los animales que recibieron este tratamiento también mostraron un menor grado de necrosis tubular y una menor cantidad de cilindros que sugerían un proceso de recuperación tubular renal. La eficacia del ANP en humanos con una NTA establecida se ha evaluado en dos ensayos. El primero de estos estudios consistió en un ensayo aleatorizado de escasa envergadura cuyos resultados sugirieron una acción beneficiosa del ANP (Rahman y col., 1994). En fecha más reciente se han comunicado los resultados de un ensayo multicéntrico prospectivo y aleatorizado con ANP en pacientes con NTA (oligúrica y no oligúrica) (Allgren y col., 1997). Globalmente este estudio no reveló un efecto beneficioso establecido sobre morbilidad y mortalidad asociado con el ANP. No obstante, en un subgrupo de pacientes con NTA oligúrica la infusión de ANP se asoció con una mejoría clínica de la IRA. Otros estudios realizados en esta población seleccionada de pacientes no revelaron un beneficio clínico. El ANP sigue siendo considerado un fármaco en investigación y su eficacia en el manejo de pacientes con NTA es incierta.

Estudios experimentales sugieren la posibilidad de acelerar la velocidad de regeneración tubular renal en pacientes con NTA mediante la administración de diversos factores de crecimiento como IGF-1 y EGF

(Ouellette y col., 1990; Miller y col., 1992; Hammerman, 1999). El proceso de recuperación involucra mecanismos de regeneración de las células tubulares y la diferenciación en células funcionales maduras. No se sabe con certeza si estas observaciones son extrapolables al ser humano. En un ensayo aleatorizado de menos de 7 días de duración en pacientes con IRA no se demostró ningún beneficio en pacientes tratados con IGF-1 (Hirschberg y col., 1999).

Los bloqueantes del canal del calcio inhiben el ingreso de calcio intracelular dependiente del voltaje y supuestamente revierten la vasoconstricción, aumentan el IFG y mejoran el flujo plasmático renal (Epstein, 1993). Una pequeña cantidad de estudios en animales de experimentación con IRA en general indica un efecto beneficioso de los agentes bloqueantes del canal de calcio. El efecto clínico positivo más estudiado de estos fármacos ha sido la acción sobre la función del injerto en receptores de trasplantes renales (Alkhunaizi y Schrier, 1996).

En resumen, la revisión de los datos relacionados con la intervención farmacológica en pacientes con NTA establecida justifica una prueba terapéutica con reposición de líquidos. La administración juiciosa de diuréticos de asa por vía IV puede inducir un aumento de la excreción urinaria, pero aún no se ha demostrado que este enfoque aumente la supervivencia de pacientes con IRA. Asimismo, la información clínica relacionada con la dopamina en dosis renales es escasa y no sustentan su utilización sistemática en pacientes con una NTA establecida. Si se considera la posibilidad de un ensayo terapéutico con dopamina, la infusión no debe administrarse durante más de 24 a 48 horas. Se requieren nuevos estudios para evaluar los efectos del ANP, el ANP combinado con dopamina, los bloqueantes del canal del calcio y los factores de crecimiento sobre la evolución de la NTA isquémica o nefrotóxica.

Manejo conservador

Una vez establecido el diagnóstico clínico de NTA se necesita un manejo conservador (cuadro 8-9). **Este enfoque se basa en estrategias terapéuticas que minimicen el riesgo de agravar la lesión del parénquima renal, garanticen la oferta de nutrientes, preserven el equilibrio metabólico y promuevan la recuperación de la función renal.**

Es esencial optimizar el estado del volumen líquido, sobre todo en pacientes con una IRA oligúrica. En este subgrupo de pacientes la administración de un volumen importante de líquido por vía IV o el libre acceso a los líquidos por vía oral aumentan el riesgo de sobrecarga líquida. En los pacientes oligúricos el ingreso de líquido debe limitarse a la reposición de la excreción total más las pérdidas insensibles. En caso necesario la intervención farmacológica con diuréticos de asa puede inducir un incremento del volumen urinario.

La nutrición apropiada puede ser un factor fundamental para la recuperación del paciente en estado crítico con IRA. Es necesario mantener la ingesta de calorías y reducir la de proteínas (0,5 g/kg/día). Estos pacientes deben ingerir como mínimo 100 g/día de hidratos de carbono para minimizar la cetosis y el catabolismo proteico endógeno. A veces se debe limitar la cantidad de fósforo, potasio y cloruro de sodio en la dieta. En los pacientes en estado crítico debe considerarse la posibilidad de un soporte nutricional mediante nutrición parenteral total o alimentación enteral. Una oferta adecuada de nutrientes puede prolongar la supervivencia de los pacientes con IRA (Chertow y col., 2000). Los pacientes con IRA pueden presentar alteraciones electrolíticas significativas como hiperpotasemia, acidosis metabólica, hiperfosfatemia e hipocalcemia. Estos trastornos pueden minimizarse mediante la administración profiláctica de una dieta con bajo contenido de potasio y proteínas acompañada de restricción de líquidos y agentes fijadores de fosfato.

Cuadro 8-9. *Manejo conservador de la necrosis tubular aguda*

Equilibrio hídrico
Monitoreo cuidadoso de ingreso y egreso de líquido y peso corporal
Restricción de líquidos
Equilibrio electrolítico y ácido-base
Prevenir y tratar la hiperpotasemia
Evitar la hiponatremia
Mantener el nivel sérico de bicarbonato en >15 mEq/L
Minimizar la hiperfosfatemia
Tratar la hipocalcemia solamente en los casos sintomáticos o cuando sea necesario administrar bicarbonato por vía IV
Uremia y nutrición
Restringitr la ingesta proterica (0,5 g/kg/día) preservando la ingesta calórica; considerar las diversas formas de soporte nutricional
Mantener una ingesta de carbohidratos de por lo menos 100 g/día para minimizar la cetosis y el catabolismo proteico endógeno
Fármacos
Revisar todas las medicaciones utilizadas por el paciente
Interrumpir el tratamiento con fármacos que contengan magnesio
Corregir las dosis para la insuficiencia renal; corregir nuevamente en el momento en que aumente el IFG

IFG, índice de filtración glomerular.

La hiperpotasemia representa el trastorno electrolítico más frecuente y peligroso en los pacientes con IRA. **Un nivel sérico de potasio superior a 6 mEq/L es una indicación para realizar un ECG y administrar un tratamiento ulterior basado en los hallazgos electrocardiográficos. Las alteración más temprana del ECG asociada con la hiperpotasemia es la aparición de ondas T "picudas". La hiperpotasemia no tratada se acompaña de una prolongación del intervalo PR y eventualmente un ensanchamiento del QRS que puede evolucionar hacia una onda sinusoidal. Los principales objetivos del tratamiento de la hiperpotasemia asociada con alteraciones del ECG incluyen: 1) la estabilización de la membrana eléctrica del sistema de conducción cardíaca, 2) el desplazamiento del potasio nuevamente hacia el interior de las células y 3) la eliminación del exceso corporal de potasio.** La estabilización de la membrana del sistema de conducción cardíaca

puede lograrse mediante sales de calcio por vía IV, que ejercen un efecto inmediato de duración relativamente breve. El pasaje intracelular del potasio puede lograrse mediante una combinación de glucosa e insulina por vía IV o bicarbonato de sodio por vía IV. La eliminación del potasio corporal en un paciente con IRA puede lograrse mediante la administración de una resina fijadora de cationes (kayexalate) a fin de inducir la excreción de potasio a través del tracto gastrointestinal. En presencia de una hiperpotasemia severa puede requerirse diálisis.

Intervención mediante diálisis

Generalidades

Algunos pacientes con IRA severa requieren diálisis a pesar de haber recibido un tratamiento médico adecuado. **Las indicaciones para la instauración de la diálisis incluyen presencia de sobrecarga líquida, hiperpotasemia severa, acidosis metabólica severa, pericarditis, ciertas intoxicaciones y síntomas urémicos.**

En los pacientes con IRA la necesidad de instaurar un tratamiento con diálisis generalmente tiene una o más de las indicaciones específicas. Aunque estudios tempranos condujeron a pensar que las tasas de morbimortalidad podían reducirse mediante la instauración de una diálisis temprana e intensiva con la finalidad de mantener el nivel de BUN debajo de 80 a 100 mg/dL, estudios más recientes no confirman la eficacia de esta estrategia. En consecuencia, en los pacientes con IRA el tratamiento con diálisis debe instaurarse cuando se detecten alteraciones hídricas o electrolíticas severas o síntomas urémicos en lugar de basarse en umbrales específicos de los niveles de BUN o S_{cr}.

Existe el riesgo teórico de que el propio tratamiento con diálisis tenga un efecto deletéreo sobre la evolución de la IRA secundaria a la NTA. Se han postulado tres mecanismos que podrían ser responsables de este efecto: el descenso del volumen urinario, la hipotensión inducida por la diálisis y la activación del complemento resultante de la interacción entre la sangre y la membrana de diálisis. El descenso del volumen urinario puede deberse a la eliminación del volumen excesivo y la eliminación de urea. No se sabe con certeza si la reducción del volumen de orina tiene un efecto sobre la recuperación clínica de pacientes con NTA. En los pacientes con IRA una complicación frecuente de la hemodiálisis (HD) es la hipertensión. Dado que los pacientes con NTA presentan defectos de la autorregulación renal pueden ser especialmente sensibles a la hipoperfusión renal, la cual puede ser secundaria a lesiones del endotelio que libera productos vasodilatadores, como prostaciclina y óxido nítrico. Estos factores aumentan el riesgo de lesión isquémica recurrente que posiblemente retarde la recuperación funcional renal. Otro mecanismo que posiblemente participe en el efecto deletéreo renal de la diálisis es la activación del complemento debido a la interacción entre la sangre y el dializador. Estudios en modelos animales sugieren que la interacción entre la sangre y membranas de cuprofano puede llevar a una infiltración renal por neutrófilos y prolongar la evolución de la IRA; este efecto no se observó con el uso de las membranas con mayor biocompatibilidad. Dos ensayos clínicos realizados en pacientes con IRA revelaron una aceleración de la recuperación renal y una prolongación de la supervivencia en el grupo dializado con membranas biocompatibles comparado con el grupo dializado con membranas bioincompatibles. En otro estudio prospectivo multicéntrico no se documentó una prolongación de la supervivencia asociada con el uso de membranas biocompatibles. En general en pacientes con IRA se considera preferible utilizar membranas de diálisis biocompatibles (Conger, 1995; Paganini y col., 1996; Evanson y col., 1998; Calle y col., 1999).

Prescripción y modalidades de diálisis

La modalidad de diálisis estándar en pacientes con IRA hemodinámicamente estables es la HD. La instauración aguda de HD requiere un acceso a la circulación que generalmente se obtiene mediante la inserción de un catéter en las venas yugular, subclavia o femoral. La sangre es transportada por una bomba hacia el dializador, en el que transcurre en estrecha proximidad con la solución de diálisis separada por una membrana semipermeable. El contacto entre la sangre y la solución de diálisis permite la eliminación de solutos mediante un proceso de difusión impulsado por un gradiente de concentración desde la sangre hacia la solución. Esta modalidad también permite eliminar líquido mediante un proceso de ultrafiltración impulsado por un gradiente de presión a lo largo del dializador. Los tratamientos con HD implican un estrés hemodinámico y a veces se complican con hipotensión, hipoxia y hemorragia debido a la administración del anticoagulante (por lo general heparina). Otra consecuencia posible de la diálisis aguda es el desequilibrio que se manifiesta con una serie de síntomas que va desde calambres y cefaleas hasta un cuadro de convulsiones y coma.

En el paciente hemodinámicamente inestable puede lograrse la eliminación lenta de líquido y solutos mediante una terapéutica de reemplazo renal (TRR) continua. La TRR continua es mejor tolerada hemodinámicamente y tiene la misma eficacia para eliminar solutos en el transcurso de 24 a 48 horas en relación con la HD. Aunque la velocidad de depuración de ciertos solutos pequeños como la urea es menor, los índices de eliminación tienden a equipararse después de transcurridas 24 horas y a las 48 horas la cantidad de urea eliminada es mayor con la TRR continua que con una sesión aislada intermitente de HD estándar.

La diálisis peritoneal (DP) permite la eliminación de solutos y líquido mediante el empleo de la membrana peritoneal como dializador. Este proceso no requiere un acceso vascular y por lo general implica un menor estrés hemodinámico que la HD convencional. Este procedimiento se basa en la instilación de la solución de diálisis en el espacio peritoneal mediante un catéter insertado por vía percutánea. El líquido es mantenido en la cavidad peritoneal durante un período determinado y luego es extraído. Este procedimiento permite la eliminación de los solutos urémicos y la absorción de líquido por difusión en respuesta al gradiente de presión osmótica creado por

la alta concentración de glucosa en la solución de diálisis. Aunque menos eficiante que la HD, en un paciente no catabólico la DP permite al nefrólogo mantener el equilibrio hidroelectrolítico y prevenir los síntomas urémicos.

Pronóstico de la necrosis tubular aguda

El pronóstico de la NTA depende de la enfermedad primaria subyacente que provocó la IRA y de las complicaciones resultantes (p. ej., infección, complicaciones cardiovasculares, hemorragia digestiva o complicaciones del SNC). La tasa de mortalidad para pacientes con NTA alcanza hasta el 50%. Este pronóstico ominoso no se ha modificado mayormente en el curso de los últimos 40 años a pesar del advenimiento de una diálisis eficaz. Las tasas de mortalidad actuales siguen siendo altas a pesar del control eficiente de la uremia debido que la población tratada es cada vez más anciana y a menudo padece trastornos médicos concomitantes severos. En varias series provenientes de unidades de terapia intensiva se han documentado tasas de mortalidad de hasta un 75%. Las tasas de mortalidad son mayores en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia respiratoria, falla multiorgánica con formas severas de NTA oligúrica, enfermedades crónicas preexistentes e hipotensión sistémica. En una revisión prospectiva multicéntrica sobre mortalidad en pacientes en estado crítico con NTA se observó que los factores predictivos de mortalidad temprana fueron sexo masculino, oliguria, ventilación mecánica, infarto de miocardio agudo, accidente cardiovascular o apoplejía e inmunosupresión crónica. Las principales causas de muerte incluyen infección broncopulmonar, sepsis, enfermedad cardiovascular y trastornos hemorrágicos. **De los pacientes que sobreviven a la NTA casi la mitad recuperan completamente la función renal y la mayoría de los pacientes restantes evolucionan hacia una recuperación funcional renal parcial** (fig. 8-6). **Cerca de un 5% de todos los pacientes con IRA requieren una diálisis de mantenimiento crónica. Dicho de otro modo, el paciente con IRA "fallece o mejora".**

Cabe preguntarse si la IRA contribuye por sí misma a la mortalidad en estos pacientes. ¡La respuesta a esta pregunta sería rotundamente afirmativa! En un estudio prospectivo de 183 pacientes que desarrollaron una IRA después de la exposición al material de contraste yodado administrado por vía IV la tasa de mortalidad intrahospitalaria fue significativamente mayor en el grupo con IRA que en un grupo control debidamente pareado (34 frente a 7%) (Levy y col., 1996). Este efecto persistió después de la corrección por otras enfermedades concurrentes (riesgo relativo = 5,5). También se sabe que la instalación de IRA aumenta la tasa de morbilidad, prolonga la estadía hospitalaria y aumenta el costo médico.

Prevención de la necrosis tubular aguda

Dado que el tratamiento de la NTA se basa esencialmente en medidas conservadoras y de soporte es necesario centrar la atención en la prevención de la IRA. En los pacientes de alto riesgo (es decir, pacientes con uremia preexistente, pacientes de edad avanzada, pacientes con depleción del volumen) se requiere una consideración clínica cuidadosa de los riesgos y los beneficios relativos de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas potencialmente nefrotóxicas. Esta advertencia es particularmente válida en el caso de pacientes de riesgo que se someten a procedimientos de cateterismo cardíaco u otros estudios diagnósticos que requieran la administración de agentes de contraste por vía IV. Dos estudios publicados merecen un comentario especial (Solomon y col., 1994; Rudnick y col., 1995).

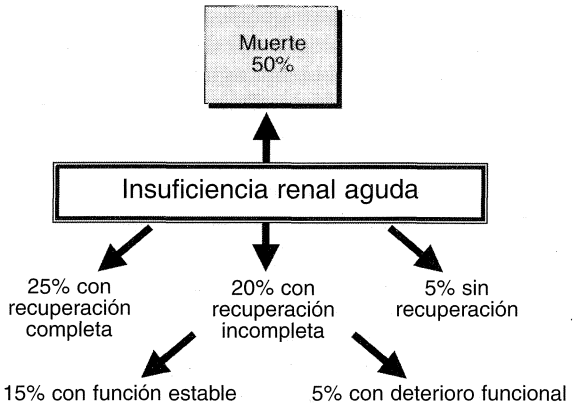


Fig. 8-6. Pronóstico de la necrosis tubular aguda.

El estudio realizado por Solomon y col. (1994) confirmó que la hidratación con solución salina intravenosa antes de la realización del procedimiento es una medida esencial para minimizar el efecto nefrotóxico del material de contraste radiográfico en pacientes con una uremia preexistente. El agregado de un diurético de asa o manitol no tuvo beneficios adicionales. Rudnick y col. (1995) publicaron los resultados de un ensayo prospectivo aleatorizado en casi 1.200 pacientes bien hidratados tratados con cateterismo cardíaco en quienes evaluaron los efectos de los nuevos materiales de contraste no iónicos. Los pacientes fueron clasificados según la presencia o la ausencia de uremia (S_{cr} >1,5%) o diabetes mellitus. En el subgrupo de pacientes sin uremia (con diabetes mellitus o sin ella) la incidencia de disfunción renal inducida por el medio de contraste fue reducida (<1 al 2%), tanto con el agente de contraste iónico como con el medio de contraste no iónico. Por el contrario, en los pacientes con uremia preexistente se documentó una reducción del 50% en la disfunción renal asociada con el medio de contraste cuando se usó material no iónico. **Estas observaciones sugieren que en los pacientes urémicos que requieren una angiografía cardíaca debería instaurarse un protocolo que incluya hidratación IV y el uso de un agente de contraste no iónico.**

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

La IRC afecta a alrededor de 3 millones de personas en los Estados Unidos. El diagnóstico de IRC se basa en la

presencia de una alteración persistente del IFG con un amplio espectro de etiologías. **Si después de una agresión renal inicial el problema agudo no remite en forma completa, la función nefronal declina en forma progresiva y continua con el transcurso del tiempo. La figura 8-7 ilustra la evolución de la insuficiencia renal, la cual se relaciona con diversos estadios de deterioro funcional asociados con alteraciones clínicas y bioquímicas específicas.** Pequeñas variaciones del nivel de S_{cr} se correlacionan con alteraciones importantes del IFG cuando IFG es mayor de 60 mL/minuto. Este concepto se ilustra en la ordenada correspondiente a S_{cr} a la izquierda de la figura 8-7, la cual muestra la relación con la línea del IFG que atraviesa las cuatro fases diferentes de enfermedad renal progresiva. Sin embargo, la correlación entre el S_{cr} y el IFG se modifica en el momento en que el IFG desciende por debajo de 60 mL/minuto. Como se observa a la derecha de la figura 8-7, las modificaciones del IFG (*línea de puntos curva)* se asocian con un incremento significativamente mayor del S_{cr} sobre la ordenada. Esta observación es especialmente válida en pacientes con IRC en quienes el IFG desciende por debajo de 30 mL/minuto. Aunque una agresión inicial puede reducir la reserva renal de un individuo, las alteraciones bioquímicas rara vez se observan antes del estadio de "insuficiencia renal". Los síntomas clínicos son más frecuentes una vez instalada la insuficiencia (o falla) renal severa.

El grado de adaptación que tiene lugar en cada estadio evolutivo determina la magnitud de alteraciones clínicas y bioquímicas. En los casos en los que la disfunción renal es mínima (<60%) la adaptación fisiológica es completa. A medida que el IFG desciende por debajo del 20% del valor normal puede instalarse un cuadro de anorexia progresiva con náuseas, retención de sal, acidosis, insomnio, anemia, fatiga muscular y agravamiento de la presión arterial. Desde una perspectiva estructural después del descenso del IFG en el ser humano por debajo del 50% del valor normal, se instala una pérdida progresiva incesante de la función renal aun cuando la enfermedad desencadenante se torne inactiva (Mitch y col., 1976).

Reducción de la masa renal e insuficiencia renal crónica

La evidencia disponible sustenta la hipótesis que postula que la disminución de la cantidad de nefronas predispone al deterioro progresivo de la función renal

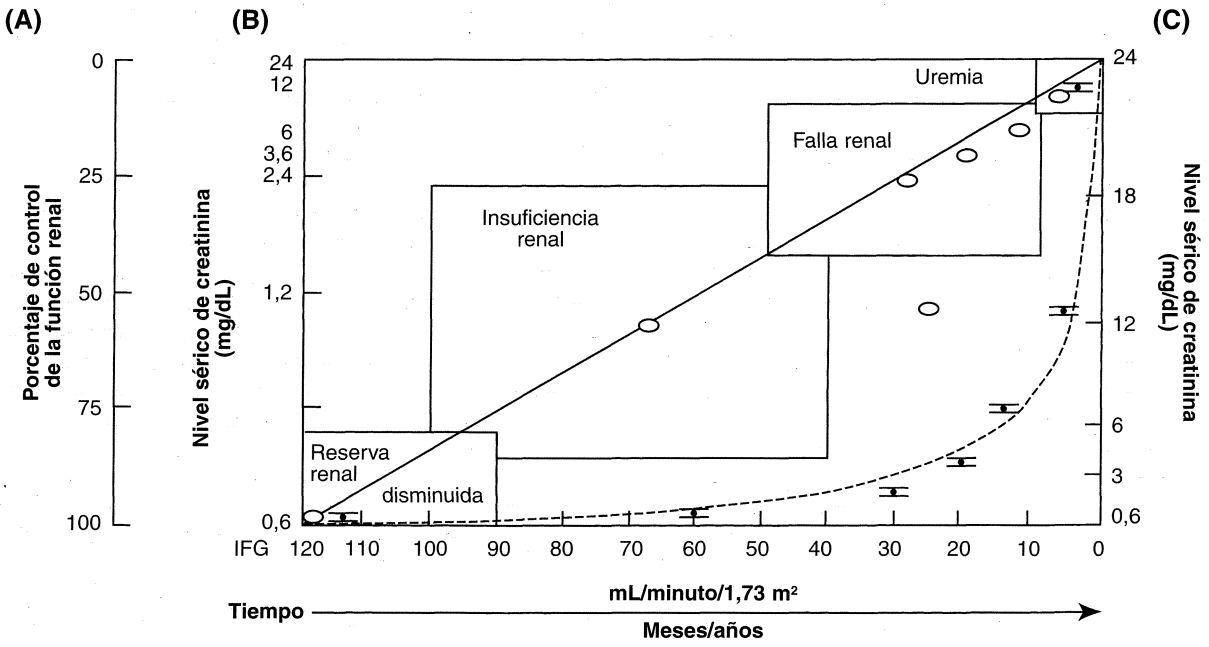


Fig. 8-7. Evolución de la enfermedad renal progresiva. Se ilustra la evolución de un paciente que comenzó con una función renal normal con una concentración sérica de creatinina de 0,6 mg/dL y un IFG de 120 mL/minuto/1,73 m². La ordenada **B** representa el nivel sérico de creatinina geométrico y se corresponde con la línea llena (óvalos), mientras que los rectángulos describen los diversos estadios de la insuficiencia renal progresiva. La ordenada de creatinina sérica a la derecha de la figura (**C**) debe relacionarse solo con la línea de puntos exclusivamente curva. La ordenada en el extremo izquierdo de la figura (**A**) indica el porcentaje de función renal remanente y puede aplicarse en forma general. La línea de identidad revela una disminución de la función del 100 al 9% del valor normal correspondiente a una disminución del IFG de 120 a 0 mL/minuto/1,73 m². La escala de creatinina acompañante (**B**) es geométrica. Dado que el IFG equivale a la relación excreción diaria de creatinina/concentración sérica de creatinina y dado que la excreción de creatinina equivale a la producción diaria, la cual es constante, esta ecuación adopta la forma de la hipérbola y = k/x. Esta relación permanece válida durante el transcurso de la enfermedad renal crónica salvo que se altere la producción diaria de creatinina. La *línea de puntos curva* destaca que cambios importantes en el IFG pueden asociarse con modificaciones de muy escasa magnitud y clínicamente inapreciables de la concentración sérica de creatinina si la función renal es casi normal. Inversamente como la función renal está disminuida, un pequeño cambio del IFG se acompaña de una alteración marcada de la concentración sérica de creatinina. La velocidad de progresión a través de los estadios descritos depende del tipo de enfermedad renal subyacente, los factores del huésped, el tratamiento administrado y el grado de cumplimiento con el régimen prescripto. (De Kimmel PL: Management of the patient with chronic renal disease. En Greenberg A [ed.]: Primer on Kidney Disease, 2ª ed. San Diego, Academic, 1998, p. 434.)

y el desarrollo de hipertensión (Chertow y col., 1996). El riñón normal tiene aproximadamente 600.000 nefronas, con una desviación estándar mayor de 200.000 (Nyengaard y Bendtsen, 1992). Desde el punto de vista conceptual la ablación parcial de la masa renal secundaria a una agresión renal o una nefrectomía parcial desencadena un ciclo de daño glomerular progresivo en el riñón contralateral. En este contexto el daño renal se asocia con hiperfiltración, hipertrofia glomerular e hipertensión sistémica (Brenner y Mackenzie, 1997). En estudios humanos, Novick y col. (1991) demostraron que en presencia de una reducción de la masa renal total mayor del 50% la magnitud de la proteinuria es directamente proporcional a la duración del seguimiento e inversamente proporcional a la cantidad de tejido renal remanente. Esta observación sugiere que la lesión renal progresiva se produce a partir de un "umbral" específico de reducción de la cantidad de nefronas.

En ciertas poblaciones es posible que el peso al nacer sea un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal progresiva. El bajo peso al nacer asociado con un retardo del crecimiento intrauterino puede conducir a una disminución del 20% de la cantidad total de nefronas (Lopes y Port, 1995). En la población afroamericana el tamaño de los glomérulos es mayor que en la población de raza blanca, lo que posiblemente se asocie con una menor cantidad total de nefronas (Pesce, 1998) y tal vez se deba a un menor peso al nacer en este grupo étnico (Garrett y col., 1994). En teoría, el mayor riesgo de nefrosclerosis observado en la población afroamericana podría relacionarse con esta tendencia a un menor peso neonatal. Incluso, es posible que en la población de pacientes trasplantados, la oferta de nefronas en el aloinjerto (es decir, el tamaño del riñón trasplantado en relación con el tamaño corporal del receptor) revista importancia para el desarrollo ulterior de rechazo e insuficiencia crónica del trasplante (Brenner y Milford, 1993). El trasplante del riñón de un donante con masa corporal pequeña puede determinar un estrés funcional del aloinjerto y contribuir a un deterioro renal persistente en el curso del tiempo que conduzca a una falla del aloinjerto.

Es interesante señalar que la edad en el momento en que se produce la pérdida de masa renal afecta la respuesta renal en el ser humano. En pacientes tratados con una nefrectomía unilateral por un tumor de Wilms se observó que el crecimiento ulterior del riñón contralateral era más pronunciado en los pacientes operados a una edad más temprana (Di Tulio y col., 1996). Este hallazgo podría explicar las diferencias de la evolución observadas en casos de riñón único congénito y en casos de nefrectomía quirúrgica unilateral. El volumen glomerular de un riñón solitario congénito es 5 a 6 veces mayor que el de un riñón normal (Bhathena y col., 1985). Este incremento del volumen glomerular podría explicar el mayor riesgo de lesión parenquimatosa progresiva en comparación con casos de nefrectomía quirúrgica unilateral. Estas observaciones sustentan la hipótesis que postula que la respuesta a la reducción de la masa renal en el ser humano varía según la edad en el momento en que se produjo la pérdida de tejido renal, los factores subyacentes (agente causal) y la magnitud real de la reducción de la masa renal.

Procesos remodeladores de la lesión renal

En respuesta a la reducción de la masa renal **se produce una cadena de eventos relacionados que incluye la activación del sistema nervioso simpático, la remodelación estructural renal, la alteración de la expresión o la regulación genética y diversos mecanismos reguladores de la progresión del deterioro renal.** Estos mecanismos se ilustran en la figura 8-8. Las intervenciones protectoras renales tienen por finalidad contrarrestar los mecanismos que afectan en forma adversa los glomérulos y el intersticio renales. La persistencia de la lesión renal después de una agresión inicial depende de factores hemodinámicos y no hemodinámicos. **Los eventos hemodinámicos que provocan un aumento del índice de filtración glomerular en la nefrona incluyen el aumento de la velocidad del flujo plasmático glomerular y de la presion hidrostática capilar en los glomérulos residuales. El aumento de la presión hidráulica glomerular representa un factor central en la patogenia de la lesión renal después de una reducción de la masa** (Meyer y Rennke, 1988). **Sin embargo, la hiperfiltración en respuesta a una disminución de la cantidad de nefronas no es suficiente por sí misma para inducir un proceso patológico de glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial. Los factores neurogénicos y la hipertensión también desempeñan un papel en la lesión renal progresiva.** El aumento de los niveles de AII y óxido nítrico determina la activación del sistema nervioso simpático y este mecanismo representa un factor fundamental en la patogenia de la hipertensión en pacientes con IRC. El aumento de la actividad nerviosa simpática central es secundario al aumento de la expresión local de mRNA para la enzima óxido nítrico sintasa y la producción de óxido nítrico acoplada con la modulación de la generación de óxido nítrico por la interleucina-1β (IL-1β) en el tejido cerebral (Campese, 2000). Los aumentos persistentes de la presión arterial sistémica con el tiempo afectan negativamente la estabilidad funcional del pacientes con IRC y a veces conducen a un deterioro renal irreversible.

Los mecanismos no hemodinámicos de la lesión renal involucran varias interacciones complejas destinadas a la remodelación renal. Éstos incluyen cambios estructurales (remodelación de la lesión), factores de crecimiento y citocinas. El crecimiento glomerular anormal se asocia con la activación de estos mecanismos específicos que conducen a la esclerosis durante la fase de remodelación después del daño renal y puede ser un indicador de esta activación (Fogo, 2000). En el curso de los 2 días posteriores a una reducción significativa de la masa renal global (nefrectomía de 5/6) comienzan los procesos de remodelación que involucren la hiperplasia (aumento de la cantidad de células) y la hipertrofia (aumento del tamaño celular) glomerulares. El crecimiento de los glomérulos puede ser consecuencia de un incremento de cualquiera de los componentes celulares. Las alteraciones estructurales glomerulares durante el proceso de remodelación incluyen aumento de la producción de matriz extracelular (MEC), hipertrofia glomerular, proliferación glomerular (aumento de la cantidad de

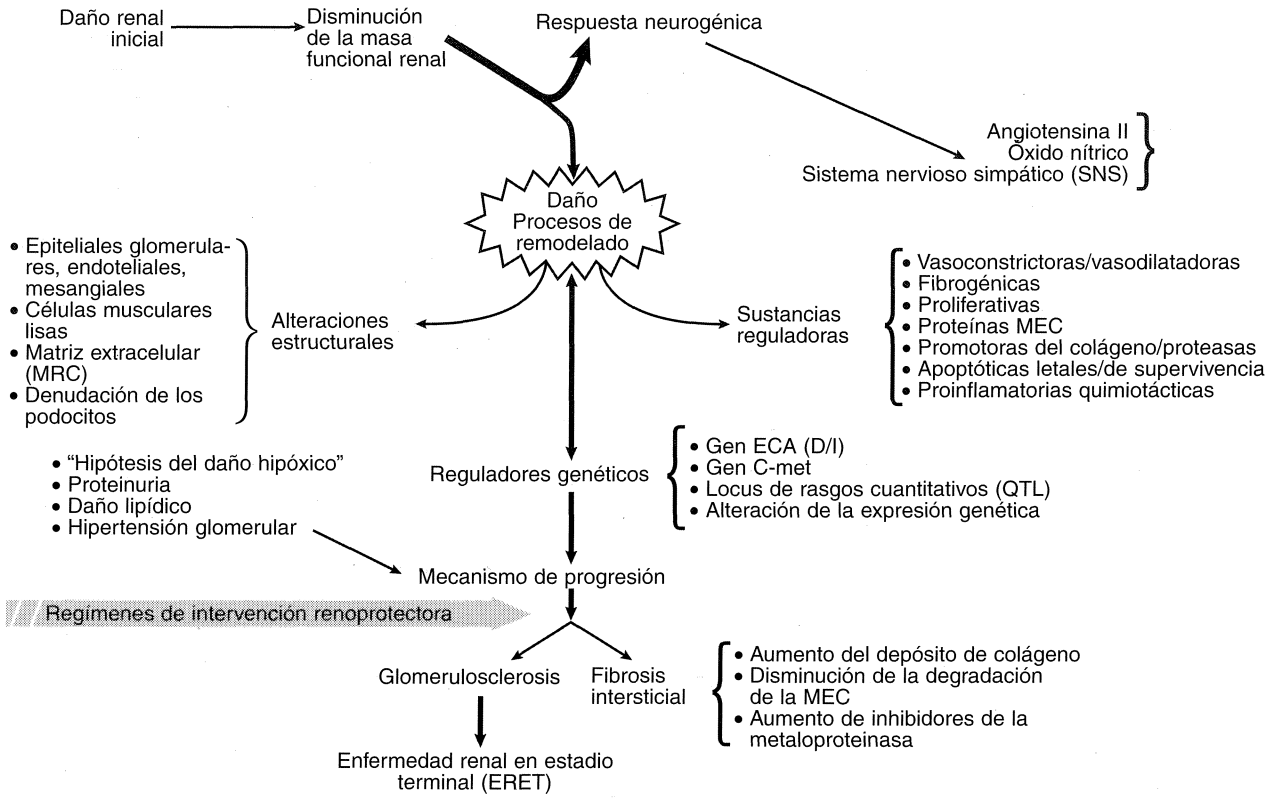


Fig. 8-8. Mosaico de lesiones renales asociadas con la insuficiencia renal progresiva. Factores fibrogénicos: factor de crecimiento transformador-β (TGF-β), factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF), metaloproteinasas de la matriz (MMP-2 y MMP-9), factor nuclear-$\kappa\beta$ (NF-$\kappa\beta$). Vasoconstrictores: factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), TGF-β, angiotensina II (ANG II). Vasodilatadores: prostaglandina E_1 (PGE-1), óxido nítrico (NO). Factores proliferativos: factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento (GF). Expansores de la matriz extracelular: factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), TGF-β. Factores de proliferación celular glomerular: ANG II, bFCF, PDGF, EGF. Factores promotores del colágeno: PDGF, TGF-β, MMP-2. Quiotácticos: factor estimulante de las colonias de fagos (MCSF), proteína quimiotáctica-1. Factor letal apoptótico: Fas-ligando (Fas-L). Factores de supervivencia apoptóticos: EGF, bFGF, PDGF, factor de crecimiento símil-insulina-1, factor de crecimiento símil-insulina-2.

células epiteliales, endoteliales y mesangiales) y modificaciones de la membrana basal glomerular (Harris y col., 1992).

Las células mesangiales glomerulares responden a muchos factores de crecimiento con una proliferación y un aumento de la producción de MEC. Muchas enfermedades se han asociado con un desequilibrio entre la síntesis y la degradación de la MEC. El aumento del depósito de colágeno y la disminución de la degradación de los componentes de la MEC conducen a una fibrosis intersticial. La AII regula el factor de crecimiento transformador-β1 (TGF-β1), un potente factor fibrogénico que desempeña un papel central en la patogenia de la fibrosis intersticial. La magnitud de la fibrosis intersticial tubular se correlacionó estrechamente con la reducción del IFG en varios estudios realizados en animales de experimentación y seres humanos. Los principales reguladores fisiológicos de la degradación de la MEC en los glomérulos son las metaloproteinasas de la matriz (MPM) (Lenz y col., 2000). La MPM son enzimas de degradación matricial distintivas como las estromelisinas, gelatinasas, elastasas y colagenasas intersticiales. Los cambios en la expresión o la actividad de las MPM pueden modificar el índice de recambio de la MEC, lo que a su vez puede conducir a un proceso de cicatrización glomerular y declinación resultante de la función renal. Las MPM también pueden afectar en forma indirecta la regulación de ciertos factores de crecimiento que desempeñan un papel en el recambio de la MEC. En teoría esta alteración del índice de recambio de la MEC (atribuible a un desequilibrio de las MPM) con acumulación de matriz resultante puede conducir a una esclerosis glomerular progresiva asociada con una expresión aumentada de matriz mesangial, una disminución del área de filtración y una insuficiencia renal progresiva.

Mecanismos de progresión

En numerosos estados patológicos el grado de fibrosis intersticial observado en la biopsia renal se correlaciona en forma más estrecha con la reducción del IFG que con las alteraciones glomerulares. Ciertas hipótesis formuladas en fecha reciente pueden contribuir a explicar la progresión de distintas enfermedades renales. **Fine y col. (1998) han postulado la "hipótesis de la hipoxia crónica", la cual propone que la privación crónica de oxí-**

geno en el compartimiento intersticial tubular puede conducir a un proceso de cicatrización. En el interior de los glomérulos tiene lugar una reducción del flujo sanguíneo y la oferta de oxígeno en la red capilar intersticial, lo que determina una reducción de la tensión de oxígeno en los glomérulos vasodilatados remanentes con un sistema capilar tubular de alto flujo (hiperfiltración). En los capilares posglomerulares expuestos al aumento de presión y flujo se producen tumefacción de las células endoteliales y cambios funcionales que afectan el flujo sanguíneo y la oferta de oxígeno distales. Con el transcurso del tiempo estos mecanismos conducen a la isquemia.

La hipoxia induce una disminución de la expresión de MPM (Birkedal-Hansen y col., 1993) y un aumento de la producción del inhibidor tisular de las MPM (Eddy, 1996) que implican mecanismos transcripcionales y postranscripcionales. La regulación transcripcional de los genes asociados con la fibrinogénesis tiene lugar mediante mecanismos dependientes e independientes del factor-1 inducible por hipoxia (HIF-1). En teoría la hipoxia persistente en el intersticio renal puede inducir y mantener un aumento de la expresión de factor de crecimiento, deletérea para la integridad glomerular.

Células espumosas se observan con frecuencia en segmentos glomerulares en vías de esclerosis y en el intersticio de los riñones dañados. Las lipoproteínas de baja densidad oxidadas estimulan la inflamación y la producción de citocinas fibrogénicas y pueden inducir un aumento de la apoptosis celular y la producción de endotelina y tromboxano. También inducen un aumento de la liberación de renina desde las células yuxtaglomerulares, lo que estimula la vasoconstricción (Keane, 2000).

Existe un amplio espectro de situaciones o sustancias capaces de promover el crecimiento intrarrenal y la esclerosis glomerular en modelos experimentales. Estos factores incluyen pérdida de la masa renal, dieta con alto contenido de proteínas o sal, hormona del crecimiento, IGF-1, andrógenos, glucocorticoides, angiotensina y endotelina. La capacidad terapéutica de interferir con el crecimiento y la esclerosis glomerular puede requerir la alteración de más de uno de estos mecanismos. En informes previos se ha comunicado que la inhibición de la acción de la ECA no es igualmente eficaz en todos los estadios de fibrosis y que en un estadio de esclerosis avanzada el deterioro renal progresivo puede continuar a pesar de este efecto inhibidor. Por otra parte, la inhibición de la ECA previene la progresión de la glomeruloesclerosis en los estadios tempranos de la fibrosis. Pueden existir defectos "fijos" y "flexibles" que solo permiten el control o la reversión del proceso patológico en ciertos estadios de la esclerosis en vías de desarrollo.

Los factores que limitan la hipertrofia glomerular incluyen la ingestión de una dieta con bajo contenido de sal, proteínas o fosfato, la abolición del efecto androgénico mediante la castración, el antagonismo de la hormona de crecimiento y la inhibición de la angiotensina o la endotelina. En el ser humano existe una diversidad de procesos patológicos (anemia falciforme, apnea del sueño asociada con la obesidad, trasplante renal con una masa renal limitada, reducción significativa de la masa renal después de una intervención quirúrgica por un carcinoma renal y una agenesia renal unilateral) que pueden conducir a una destrucción glomerular progresiva simbolizada por el diagnóstico histopatológico de esclerosis glomerular segmentaria focal (EGSF). Tanto en la diabetes como en la EGSF el desarrollo de esclerosis es precedido de una hipertrofia glomerular. Aparentemente en numerosas situaciones clínicas humanas y en modelos animales el desarrollo de glomeruloesclerosis puede ser precedido por adaptaciones estructurales y funcionales a la disminución de la masa nefronal.

Reguladores genéticos

Los conocimientos relacionados con los mecanismos implicados en la progresión hacia la esclerosis han aumentado de manera significativa desde principios de la década de 1990. **En la actualidad se sabe que las características genéticas pueden contribuir con los mecanismos de adaptación estructurales y funcionales a la reducción de la masa renal.** En la diabetes la transmisión de señales genéticas en respuesta a un daño metabólico puede explicar el hecho de que solo un 40% de los pacientes con diabetes de tipo 1 presenten una nefropatía diabética. Un ejemplo de transmisión de señales genéticas en la enfermedad renal puede verse al comparar pacientes con EGSF y pacientes que presentan una enfermedad con cambios mínimos. En los pacientes con EGSF se observa una mayor incidencia de deleción de ECA (polimorfismo *D*) que en los pacientes con una enfermedad con cambios mínimos, la que se asocia con una evolución más favorable (Lee y col., 1997). El alelo *D* se ha asociado con una mayor actividad del sistema renina-angiotensina que desempeña un papel fundamental en los procesos de hipertrofia y esclerosis glomerulares. Además, Zidek y col. (1998) han descubierto un locus de rasgo cuantitativo en el cromosoma 2 de un modelo murino que está ligado a la modulación genética del crecimiento compensatorio. El locus de rasgo cuantitativo se encuentra cerca del gen para ECA, hormona de crecimiento y receptor para el factor de crecimiento nervioso (Schena y col., 1999) y todos estos compuestos afectan el crecimiento renal.

Señales genéticas específicas afectan tanto la progresión de la enfermedad como la remodelación intrarrenal. El polimorfismo de inserción/deleción de la ECA puede desempeñar un papel en la expresión y la progresión ulterior de la enfermedad. Este polimorfismo se relaciona con la presencia (inserción, *I*) o la ausencia (deleción, *D*) de una secuencia de 287 pares de bases de DNA en el intrón 16 del gen para la ECA. El alelo *D* se asocia con niveles plasmáticos altos de ECA en comparación con el alelo *I*. El genotipo ECA *DD* predeciría la respuesta al tratamiento con un inhibidor de la ECA. El aumento de ECA tisular asociado con el alelo *D* resulta en una mayor producción de AII. El alelo *D* se observa con mayor frecuencia en pacientes con una enfermedad renal progresiva. En el estudio Appropriate Blood Pressure Control and Diabetic (ABCD) el genotipo ECA *DD* mostró ser el factor predictivo más firme de la presencia de nefropatía (14,2% de los homocigotas *DD* presentan una nefropatía frente a un 7,8% de no homocigotas) (Jef-

fers y col., 1997). El estudio denominado Genetique de la Nephropathie Diabetique ("Genética de la nefropatía diabética") reveló una asociación significativa entre la frecuencia del alelo *D* y el desarrollo de nefropatía progresiva en pacientes con diabetes de tipo 2 (Marre y col., 1997). La presencia del alelo *D* se asoció con una reducción más pronunciada del IFG y hallazgos más graves en la biopsia renal aun en pacientes con lesiones glomerulares no diabéticas (nefropatía por IgA). El genotipo *DD* no solo aumenta el riesgo de progresión de la enfermedad sino que también se asocia con la necesidad de instaurar diálisis en una fase más temprana.

Ciertos estudios de la enfermedad renal humana han comenzado a permitir el mapeo de los locis genéticos para los factores de crecimiento esenciales. Es posible que en ciertas situaciones clínicas la alteración de la expresión genética asociada con modulación positiva o la inhibición de algunos factores de crecimiento determine la magnitud de la respuesta a la lesión renal inicial. Esto podría conducir a hipertrofia, proliferación o aumento de la MEC. Estos factores de crecimiento incluyen factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), TGF-β, TGF-α, IGF-1, EGF, interleucina-1 y 6, factor de necrosis tumoral-α, AII y endotelina. AII, PDGF y TGF-β desempeñan un papel central en la esclerosis y la fibrosis. La diabetes mellitus puede asociarse con una alteración de IGF-1, factor de crecimiento fibroblástico, PDGF y EGF que determina el desarrollo de una lesión renal progresiva con insuficiencia renal.

Sustancias reguladoras en la lesión renal

La AII regula la expresión de factores de crecimiento y citocinas. El crecimiento de los glomérulos es regulado por las respuestas de diversos tipos de células específicos (células glomerulares, células endoteliales, células epiteliales viscerales glomerulares y células mesangiales). Las células endoteliales inhiben la migración y proliferación de las células musculares lisas y producen factores de crecimiento endotelial vascular, óxido nítrico, endotelio, endotelina y PDGF (Fogo, 1999). El factor de crecimiento endotelial vascular puede estimular la angiogénesis, mientras que la endotelina promueve la hipertrofia y el aumento de la matriz de las células mesangiales. Las células epiteliales viscerales glomerulares regulan el crecimiento celular y la síntesis y la degradación de la matriz mediante la secreción de heparina y factor de crecimiento endotelial vascular. Las células mesangiales responden a numerosos factores de crecimiento con un proceso de proliferación y aumento de la síntesis de MEC. Estas células pueden cambiar de fenotipo en situaciones de agresión y expresar miosina semejante al fibroblasto, la que determina un incremento de la producción de MEC y un aumento de la expresión de actina-α y PDGF. El factor inhibidor de la activación plaquetaria-1 inhibe la degradación de la matriz y también estimula la fibrosis.

La apoptosis (muerte celular programada) desencadenada por la isquemia, la presencia de toxinas o mediadores endógenos de lesión puede representar la agresión inicial responsable del daño renal. La muerte celular apoptótica es un proceso activo que se encuentra bajo el control molecular de proteínas reguladoras y se caracteriza por alteraciones tanto morfológicas como funcionales. Estas alteraciones generalmente se producen como respuesta a un microambiente celular en el cual la apoptosis es promovida por la ausencia de ciertos "factores letales" (p. ej., factor de necrosis tumoral, ligando-Fas) o la presencia de "factores de supervivencia" (p. ej., EGF, IGF-1, IGF-2, bFGF). Los factores letales pueden activar receptores de muerte celular específicos o dañar la célula en ausencia de activación de los receptores (Ortize A, 2000). Aunque los factores de crecimiento regulan la hipertrofia y proliferación celulares, también pueden mediar la apoptosis como una respuesta de curación tisular. La comprensión del papel desempeñado por la apoptosis y la regulación de este proceso en la enfermedad renal reviste una importancia fundamental para el desarrollo de agentes terapéuticos en el futuro.

Factores del paciente en la insuficiencia renal

La enfermedad renal subyacente también desempeña un papel en la evolución natural de la IRC dado que sustenta la presencia de mecanismos patogénicos específicos de la enfermedad (Locatelli y col., 2000). En un grupo de 866 pacientes, aquellos con enfermedad renal poliquística (ERP) y glomerulonefritis crónica mostraron una mayor velocidad media de progresión del deterioro renal en comparación con pacientes con nefrosclerosis hipertensiva o nefritis intersticial crónica (Locatelli y col., 2000). El estudio Modification of Diet and Renal Disease (MDRD) ("Modificación de la dieta y enfermedad renal") (Hunsicker y col., 1997) también reveló que la ERP era la enfermedad renal crónica con mayor velocidad de progresión (3,56 mL/minuto/año) y que la progresión del deterioro renal era más rápida que en pacientes con glomerulonefritis u otras nefropatías. Sin embargo, dentro de los grupos de pacientes individuales se deben tener presente que las velocidades de la progresión de la IRC son sumamente variables debido a factores genéticos, alteraciones de la producción de citocinas o factores de crecimiento y diferencias individuales de los niveles de presión arterial y proteinuria.

El daño renal asociado con la nefropatía crónica del aloinjerto se caracteriza por un deterioro progresivo de la función del aloinjerto renal (Ponticelli, 2000). Es posible que en este caso participen mecanismos dependientes e independientes de los aloantígenos. La incompatibilidad HLA, la alosensibilización previa, la inmunosupresión subóptima durante los primeros meses posteriores al trasplante y el bajo grado de cumplimiento del régimen terapéutico prescripto orientan hacia los factores inmunológicos como determinantes importantes de la lesión renal progresiva. También es posible que sustancias reguladoras genéticas modulen factores de resistencia específicos del paciente observados en la práctica clínica.

Etiología

Las causas de la IRC coinciden con la mayoría de las causas más frecuentes de enfermedad renal en estadio

Cuadro 8-10. *Incidencia comunicada de enfermedad renal en estadio terminal por diagnóstico primario específico entre los años 1995 y 2000*

Diagnóstico específico	*%*
Diabetes mellitus	44,9
Hipertensión o enfermedad de los grandes vasos	26,8
Glomerulonefritis	8,8
Nefritis intersticial o pielonefritis	2,3
De causa incierta	4,3
Enfermedad quística hereditaria o congénita	2,3
Otras causas urológicas	1,7

Del USRDS Report 2001.

terminal (ERET). En el cuadro 8-10 se muestra la incidencia de las diversas causas de ERETderivada de 2000 U.S. Renal Data System (USRDS) (NIH, 2001). **La diabetes mellitus y la hipertensión son responsables del mayor porcentaje de casos (71,7%), seguidas de las enfermedades glomerulares (p. ej., EGSF, glomerulonefritis membranosa, etc.) (8,8%).**

En pacientes menores de 40 años, la IRC se debe con mayor frecuencia a EGSF, lupus eritematoso sistémico, anomalías congénitas del tracto urinario o glomerulonefritis membranosa. La glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), la esclerodermia y la enfermedad renal poliquística autosómica dominante (EPRAD) son responsables de la mayoría de los casos de IRC en pacientes de 40 a 55 años. En la cohorte de pacientes mayores de 55 años, las principales causas de IRC son la enfermedad ateroembólica, la paraproteinemia (mieloma múltiple, amiloidosis), la nefrosclerosis y la nefropatía por analgésicos.

Las principales enfermedades parenquimatosas renales con mayor propensión hacia la progresión son la EGSF, la GNRP, la glomerulonefritis crónica y la GNMP. La evolución hacia la IRC de pacientes con una enfermedad de cambios mínimos es rara en niños y adultos que responden a los esteroides. Los pacientes de mayor riesgo son los que no responden al tratamiento con esteroides o que se tornan refractarios a éstos en una fase posterior de la evolución. La EGSF no tratada generalmente evoluciona hacia la ERET. Tanto los niños como los adultos con este trastorno por lo general desarrollan una ERET entre 5 y 20 años después de la presentación inicial. La EGSF histológicamente maligna evoluciona hacia la ERET con mayor rapidez (2 a 3 años). Las características asociadas con una evolución más acelerada son proteinuria mayor de 10 a 15 g/día, nivel de S_{cr} mayor de 1,5 mg/dL en el momento de la presentación, fibrosis intersticial significativa y esclerosis glomerular en el examen histopatológico de la muestra de biopsia renal.

Si bien la GNMP de tipo 1 es una enfermedad lentamente progresiva, la GNMP de tipo 2 es un trastorno más agresivo y se acompaña de un mayor porcentaje de glomérulos escleróticos y número de semilunas y un mayor grado de fibrosis intersticial, mostrando un pronóstico más desfavorable. Un 20 a 25% de los pacientes con GNMP evoluciona hacia una insuficiencia renal progresiva que conduce a una ERET en el curso de 20 años. En el momento de la presentación es difícil predecir la evolución de la enfermedad renal en la mayoría de los pacientes con glomerulonefritis membranosa.

Un 40% de los pacientes con nefropatía por IgA progresa hacia la ERET después de aproximadamente 20 años de enfermedad clínica. Los indicadores de un pronóstico desfavorable son hipertensión persistente, proteinuria mayor de 2 g/24 horas, nivel anormal de S_{cr} en el momento de la biopsia inicial y alteraciones escleróticas y fibrosis intersticial severas en la biopsia renal.

Numerosas enfermedades sistémicas afectan el riñón y a veces conducen a una insuficiencia renal progresiva (cuadro 8-11). **El deterioro progresivo de la función renal puede ser consecuencia de vasculitis sistémica secundaria al síndrome de Goodpasture, granulomatosis de Wegener, púrpura de Henoch-Schönlein o crioglobulinemia con hepatitis C asociada o sin ella.** Las pruebas serológicas (crioglobulinas, anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos, marcadores de complejos

Cuadro 8-11. *Causas de insuficiencia renal crónica progresiva*

Tubulointersticiales
Hematopoyéticas: anemia falciforme, trastornos linfoproliferativos, disproteinemia, neoplasias
Urológicas: obstrucción ureteral, reflujo, síndrome del abdomen en ciruela pasa, hipertrofia prostática
Vasculares: radiaciones, hipertensión, ateroembolias
Metabólicas: cistinosis, oxalosis, nefropatía por ácido úrico, hipercalcemia
Inmunológicas: rechazo del aloinjerto renal, síndrome de Sjögren
Tóxicas: analgésicos, AINE, quimioterapia
Inmunosupresión: FK506, ciclosporina
Metales pesados: plomo, litio

Hereditarias
Anemia falciforme
Enfermedad quística: ERPAD, enfermedad quística medular
Síndrome de Alport
Nefritis intersticial cariomegálica

Enfermedad renal primaria
Glomerular: glomerulonefritis idiopática
Enfermedad con cambios mínimos
Glomeruloesclerosis segmentaria focal
Glomerulonefritis membranosa
Nefropatía por IgA

Enfermedades sistémicas
Diabetes mellitus
Glomerulonefritis relacionada con infección
LES, PSH, esclerosis sistémica
Disproteinemias, amiloidosis
Microangiopatías trombóticas
Vasculitis: glomerulonefritis semilunar, glomerulonefritis difusa aguda, glomerulonefritis por ANCA (poliangitis microscópica), granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss; síndrome de Goodpasture, arteritis con células gigantes

ERPAD, enfermedad poliquística renal autosómica dominante; ANCA, anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos; PSH, púrpura de Schönlein-Henoch; LES, lupus eritematoso sistémico.

inmunes, anticuerpos para hepatitis B o C, antiestreptolisina 0, niveles de complemento hemolítico CH50 y C3) y la biopsia de la arteria temporal o el riñón son valiosas para clasificar la presentación clínica inicial dentro de la categoría de vasculitis correcta. La presencia de una agresión glomerular significativa en la biopsia, junto con una respuesta insatisfactoria al tratamiento implica un mayor riesgo de agravamientos de la disfunción renal y evolución ulterior hacia una ERET.

Un 43% de los nuevos pacientes que ingresaron en el programa ERET de Medicare entre 1994 y 1998 se clasificaron dentro de la categoría de nefropatía diabética. Una vez que se instala la proteinuria y comienza a declinar la función renal un 50% de los pacientes con diabetes de tipo 1 evolucionan hacia una ERET entre 7 a 10 años después de la aparición de proteinuria. En la mayoría de los casos de diabetes de tipo 2 el momento de instalación de la enfermedad se desconoce, lo que dificulta predecir la evolución de la insuficiencia renal. Además, un porcentaje significativo de pacientes presenta factores de riesgo concomitantes (tabaquismo, hipertensión, hiperlipidemia) junto con la proteinuria (>3 g) y la nefroesclerosis, lo que puede acelerar la progresión hacia la ERET.

La presencia de inmunoglobulinas o cadenas livianas en suero y orina puede observarse en los estados disproteinémicos de la nefropatía por cadenas livianas, amiloidosis o crioglobulinemia. Estos pacientes generalmente se presentan con un aumento no diagnosticado S_{cr} y proteinuria y por lo general son mayores de 40 años. El tratamiento de la enfermedad por depósitos de cadenas livianas tiene resultados subóptimos y la mayoría de los pacientes con un S_{cr} mayor de 4 mg/dL en el momento de la presentación progresan hacia la ERET.

Los procesos malignos de tracto gastrointestinal, mamas, células renales, próstata y piel pueden mediar una nefropatía por complejos inmunes que conduzca hacia una IRC. Las neoplasias urológicas, ginecológicas y linfoproliferativas también pueden provocar lesiones renales e insuficiencia renal crónica progresiva. El linfoma no Hodgkin se asocia con una glomerulonefritis membranosa y los tumores retroperitoneales pueden provocar obstrucción uereteral o infiltración del parénquima renal.

Ciertas enfermedades hereditarias (nefropatía de la anemia falciforme, ERPAD, enfermedad poliquística medular, enfermedades quísticas adquiridas y aplasia, displasia o hipoplasia renales) también pueden evolucionar hacia una IRC. La ERPAD es el trastorno hereditario renal que con mayor frecuencia evoluciona hacia una ERET. Los estudios de ligamiento genético pueden ser valiosos para identificar el locus del gen para la ERPAD en el brazo corto del cromosoma 16. Este estudio puede realizarse durante el período intrauterino y en adultos antes del desarrollo de los quistes. Solo cerca de un 50% de los pacientes con ERPAD evolucionan hacia la insuficiencia renal. Los factores de riesgo de progresión incluyen sexo masculino, origen africano, edad de presentación temprana, presencia del gen para la ERPAD 1, hipertensión y a hematuria macroscópica. La diverticulosis, las enfermedades valvulares cardíacas y los aneurismas intracraneanos son más frecuentes en los pacientes con ERPAD que en la población general y deben tenerse presentes en el tratamiento.

La enfermedad poliquística medular a veces puede confundirse con la enfermedad benigna denominada riñón en esponja medular. La enfermedad poliquística medular se presenta durante la infancia con lesiones quísticas tubulares en la unión corticomedular y puede diagnosticarse con mayor certeza mediante la biopsia renal. Los riñones de estos pacientes por lo general son pequeños y la enfermedad progresa hacia la ERET con una velocidad variable.

La enfermedad tubulointersticial renal es responsable de un 4,2% de los casos de IRC. Las manifestaciones clínicas de este trastorno dependen del grado de compromiso renal, los sitios tubulares afectados y el nivel de compensación en las áreas afectadas. El diagnóstico de nefritis intersticial crónica depende de los resultados del análisis de orina y la historia clínica del paciente. Los hallazgos urinarios son variables y a veces se observan leucocitos en el sedimento. Debido al amplio espectro de causas potenciales es esencial realizar un interrogatorio cuidadoso. Un 3 a 20% de los pacientes tratados con litio evolucionan hacia una IRC con el transcurso del tiempo (Boton y col., 1987). La nefropatía crónica por plomo se asocia en ocasiones con una evolución prolongada y se torna gradualmente irreversible, como se evidencia por la presencia de riñones pequeños y contraídos. La nefropatía por plomo se asocia a veces con un adenocarcinoma renal. Otra forma de nefritis intersticial crónica que evoluciona hacia la ERET es la nefropatía por analgésicos. La evolución de la nefropatía por analgésicos es variable y depende de la cantidad de comprimidos ingerida.

La uropatía obstructiva que afecta el uréter, la vejiga o la uretra puede conducir a una insuficiencia renal progresiva. Las causas congénitas más frecuentes de insuficiencia renal progresiva son la obstrucción de unión pieloureteral y la presencia de válvulas uretrales posteriores no diagnosticadas. Es posible que las nuevas técnicas de TC helicoidal contribuyan a la identificación de una lesión obstructiva. El porcentaje de ERET atribuible a la nefropatía por reflujo y a la nefropatía sin reflujo se ha incrementado desde principios de la década de 1990 (Craig y col., 2000). La velocidad de deterioro renal se ha asociado de manera significativa con la edad, con una tendencia a disminuir la incidencia cuanto menor sea la edad del paciente. Las mujeres con nefropatía por reflujo presentan un riesgo aumentado de aceleración de la progresión durante el embarazo si el nivel sérico de creatinina es mayor de 2,49 mg/dL (Craig y col., 2000). El riesgo de insuficiencia renal permanente aumenta cuanto mayor es la duración de la obstrucción. La recuperación funcional renal después de una obstrucción depende del grado y la duración de la obstrucción (< 2 semanas) y de la preservación de la capacidad de acidificación tubular específica. El reflujo vesicoureteral puede conducir a una IRC secundaria a la cicatrización renal. El reflujo vesicoureteral puede ser unilateral o bilateral y la progresión hacia la insuficiencia renal se correlaciona con la severidad del reflujo. En los casos de nefropatía obstructiva en los que el alivio de la obstrucción no se acompaña del retorno de la función renal hasta los nive-

les basales, la biopsia renal puede tener valor diagnóstico además de pronóstico.

Con el transcurso del tiempo la urolitiasis no tratada puede conducir a una IRC. Gupta y col. (1994) efectuaron una revisión de la evolución natural de 33 pacientes con cálculos urinarios con un nivel sérico de creatinina de presentación mayor de 2 mg/dL antes de la intervención quirúrgica y después de la colocación de un stent ureteral o un tubo de nefrostomía percutáneo. La reducción media del nivel sérico de creatinina después del tratamiento fue de 1,2 mg/dL. No se documentaron diferencias estadísticamente significativa de la velocidad de disminución entre pacientes con un nivel sérico de creatinina de 2 a 2,9 mg/dL antes del tratamiento y pacientes con niveles mayores de 3 mg/dL.

La EAR puede conducir a una uremia progresiva. Por lo general cuando el nivel sérico de creatinina es mayor de 3 mg/dL existe una anormalidad parenquimatosa subyacente que limita la función renal, además de la EAR. Dejani y col. (2000) han comunicado que solo un 25% de los pacientes de edad avanzada con IRC (S_{cr} >2 mg/dL) y EAR mejoró después de la revascularización renal.

Evaluación de la progresión

La mayor parte de las formas de IRC progresa de modo gradual e inexorable hacia ERET en el curso de 2 a 10 años según el tipo de lesión renal subyacente responsable de la IRC. En pacientes con diabetes la microalbuminuria puede existir durante varios años, pero cuando el nivel de albuminuria supera los 300 mg/día el nivel sérico de creatinina generalmente aumenta y en el curso de 5 a 10 años el cuadro evoluciona hacia una ERET. En los pacientes con nefroesclerosis la insuficiencia renal aparentemente progresa con velocidades individuales variables hasta que el IFG disminuye por debajo de 40 mL/minuto. Casi todas las enfermedades glomerulares que con el tiempo conducen a una ERET progresan con lentitud en el transcurso de 5 a 10 años. Los pacientes con GNRP, EGSF acelerada, síndrome de Goodpasture o granulomatosis de Wegener pueden evolucionar hacia la ERET en un período de algunos meses. En el estudio MDRD de 240 pacientes con una amplia variedad de enfermedades renales no diabéticas el IFG declinó en el 85% de los pacientes que se presentaron con un IFG de 13 a 55 mL/minuto (Hunsicker y col., 1997). En los pacientes en quienes el deterioro renal progresó, la velocidad media de declinación fue de 4 mL/minuto/año. **Es importante un monitoreo preciso de la velocidad de declinación de la función renal residual (FRR) para determinar si el cambio observado de la FRR es compatible con la evolución natural de la enfermedad.** En los casos en los que la reducción de la FRR no se corresponde con la evolución natural de la enfermedad subyacente se encuentra indicada la evaluación diagnóstica para detectar otra causa potencial.

En la práctica clínica una vez que el IFG desciende por debajo de 60 mL/minuto/1,73 m2 se considera que existe una IRC. Un estudio poblacional en el que se evaluó el riesgo relativo corregido para edad, proteinuria, hematuria e hipertensión mostró que la función renal declinaba en forma significativa a partir de un nivel sérico de creatinina umbral de S_{cr} de 1,2 mg/dL (105 µm/L) en las mujeres y 1,4 mg/dL (125 µm/L) en los hombres (Couchoud y col., 1999). Sin embargo, la extrapolación de los valores de nivel sérico de creatinina al IFG real puede asociarse con una relación no lineal. Otros parámetros complementarios del nivel sérico de creatinina pueden ser indicadores más precisos del IFG subyacente. La depuración (crearence) de creatinina, la depuración de creatinina sumada a la urea dividido por 2 y las determinaciones del IFG (inulina, iotalamato) aportan información sobre el nivel de disfunción renal. Aunque la determinación del IFG con iotalamato representa el "patrón oro" para la medición de la función renal, este método requiere personal y laboratorios especializados para su realización. **En la práctica, el método utilizado más a menudo para predecir la depuración de creatinina es la fórmula de Cockcroft-Gault.**

Aunque el nivel sérico de creatinina se utiliza con suma frecuencia como indicador de la FRR, el valor medido depende de otros factores aparte del IFG. En presencia de cualquier valor de IFG la concentración sérica de creatinina es significativamente mayor en los hombres que en las mujeres y en los negros que en los blancos. La depuración de creatinina total (TCrCl) por lo general es mayor que el IFG debido a la secreción tubular, mientras que la depuración de urea en general es menor que el IFG debido a la reabsorción tubular. La media de las depuraciones de creatinina y urea representa una estimación más precisa del IFG que cualquiera de estos parámetros considerados en forma aislada. Los factores asociados con la excreción de creatinina (edad, sexo, origen étnico e inhibición de la secreción tubular de creatinina) pueden afectar el valor de nivel sérico de creatinina medido en forma convencional. La ecuación para predecir el IFG en el estudio MDRD incorpora el nivel sérico de creatinina, las características demográficas del paciente (edad, sexo, etnia) y otros factores séricos (urea, albúmina sérica) y es más precisa que otros parámetros o ecuaciones utilizados con frecuencia (S_{cr}; $1/S_{cr}$, TCrCl + depuración de urea/2; fórmula de Cockcroft-Gault). Aunque la ecuación utilizada en el estudio MDRD es superior a cualquier otro parámetro estándar para la medición del IFG, este método es impreciso en pacientes en quienes el balance de creatinina no se encuentre en estado de equilibrio o en pacientes con un trastorno médico que interfiera con la excreción de creatinina, el ensayo para la determinación de la creatinina o ambos factores (p. ej., cetoacidosis diabética o tratamiento con ciertas cefalosporinas) (Levey y col., 1999).

La ecuación MDRD relacionada exclusivamente con las variables demográficas y séricas es la siguiente:

$$\text{IFG} = 170 \times [P_{cr}] - 0{,}999 \times [\text{edad}] - 0{,}176 \times [0{,}762 \text{ si el paciente es de sexo femenino}] \times [1{,}180 \text{ si el paciente es negro}] \times [\text{NUS}] - 0{,}170 \times [\text{Alb}] - 0{,}318$$

donde Alb es albúmina, P_{cr} es S_{cr} y NUS es la concentración de nitrógeno ureico en el suero.

Los pacientes con IRC tienen mayor riesgo de IRA por una amplia variedad de causas. **Como se observa en el**

Cuadro 8-12. *Factores asociados con un deterioro agudo en presencia de una insuficiencia renal crónica*

Nefrotóxicos
Inducido por contraste
Antibióticos aminoglucósidos
AINE
Inhibidores de la COX-2
Agentes quimioterapéuticos
Agentes antirrechazo (ciclosporina, tacrolimus)
Agentes anestésicos

Disfunción autorreguladora
Inhibidores de la ECA
Bloqueantes de los receptores de angiotensina

Anatómico o estructural
ERPAD e inhibidores de la ECA
Obstrucción
Estenosis arterial renal progresiva
Trombosis de la vena renal
Nefrolitiasis

Trastornos hemodinámicos o de la perfusión
Insuficiencia cardíaca congestiva
Hipotensión perioperatoria

Lesión parenquimatosa
Infarto agudo de miocardio
Disfunción valvular

Lesión parenquimatosa
Superposición de una glomerulonefritis "de novo"

Intersticiales
Hipercalcemia
Hiperuricosuria
Ateroembolia

Inducido por fármacos
Análogos de la penicilina
Cefalosporinas
Sulfonamidas
Rifampicina

Diuréticos
Tiazidas
Furosemida

Diversos
Fenitoína
Alopurinol
Cimetidina

ECA, enzima convertidora de la angiotensina; ERPAD, enfermedad poliquística renal autosómica dominante; COX-2, ciclooxigenasa-2; AINE, agentes antiinflamatorios no esteroides.

cuadro 8-12, agentes nefrotóxicos, infección, depleción del volumen, hipotensión, EAR progresiva, hipercalcemia e hiperuricemia pueden desencadenar el agravamiento de una IRC estable subyacente.

La evaluación radiográfica de los pacientes con IRC debe tener en cuenta los efectos del material de contraste sobre la FRR. En los pacientes con IRC las técnicas diagnósticas por imágenes en general se utilizan para evaluar los nuevos casos de IRA o investigar posibles trastornos en sitios extrarrenales (p. ej., cateterismo cardíaco, problemas vasculares periféricos, trastornos abdominales). El material de contraste puede agravar la enfermedad renal subyacente hasta el punto de obligar a una TRR. En la medida de lo posible deben utilizarse estudios diagnósticos por imágenes sin material de contraste. **En todos los pacientes con un nivel sérico de creatinina anormal (>2 mg/dL) debe considerarse la posibilidad de técnicas diagnósticas alternativas, las que podrían incluir ecografía (incluida la ecografía Doppler dúplex), RM y angioRM.** Ciertas medidas específicas pueden reducir el riesgo de IRA en pacientes con IRC. En varios informes se ha destacado la importancia de la hidrtación con solución fisiológica en pacientes con IRC y diabetes mellitus para generar un flujo urinario de 100 a 150 mL/hora y de ese modo reducir el riesgo de nefropatía inducida por el material de contraste (Solomon y col., 1994). La mera hidratación del paciente sin producir un flujo urinario efectivo es un enfoque menos eficaz. La administración de manitol en pacientes diabéticos que van a ser evaluados con un procedimiento contrastado no agrega ningún beneficio. También se ha comunicado que el antioxidante acetilcisteína (600 mg por vía oral dos veces por día el día previo a la administración del agente de contraste y el día del estudio), combinado con la hidratación mediante solución salina al 0,45% por vía intravenosa es eficaz para reducir el riesgo de IRA secundaria al uso de agentes de contraste radiográficos (Tepel y col., 2000).

En la mayoría de los casos la magnitud de la lesión glomerular se correlaciona con la presentación clínica. El examen microscópico de la orina puede revelar eritrocitos dismórficos y sugerir una posible lesión glomerular. La presencia de cilindros eritrocitarios indica la posibilidad de un foco de lesión glomerular. **El diagnóstico definitivo requiere una biopsia renal para dirigir las decisiones pronósticas y terapéuticas, sobre todo en pacientes con una función renal anormal.** Si bien la presencia de hematuria asintomática en general no justifica una biopsia renal, la existencia de un IFG anormal justifica una muestra de biopsia. La decision de obtener una biopsia renal cerrada (dirigida por TC o ecografía) o a cielo abierto (convencional o laparoscópica) depende del estado clínico global y el hábito corporal del paciente, los resultados del coagulograma y la experiencia del médico. Los pacientes con GNA que se presentan con uremia, alteraciones de la excreción urinaria, edema, hipertensión, proteinuria y "sedimento urinario activo" con cilindros eritrocitarios dismórficos requieren una biopsia renal. En pacientes que presentan enfermedad renal de instalación reciente, un sedimento nefrítico y un nivel sérico de creatinina mayor de 3 mg/dL el examen histopatológico generalmente revela una glomerulonefritis con semilunas. En ciertas categorías diagnósticas cuanto mayor es el porcentaje de semilunas peor es el pronóstico. La severidad estructural de el daño glomerular y la categoría inmunopatológica de la enfermedad contribuyen a predecir la evolución renal.

Globalmente los datos disponibles sugieren que los pacientes con disfunción renal deben ser tratados en la forma estandarizada (Agodoa y col., 1997). Los estudios

basales deben incluir la relación creatinina sérica/urea sérica y un análisis de orina para evaluar la presencia de proteinuria, eritrocitos, leucocitos o cilindros. En un paciente con hipertensión establecida, un antecedente familiar de enfermedad renal o análisis de orina o un nivel sérico de creatinina anormales se encuentra indicada la medición del IFG (con iotalamato o iohexol) y en casos seleccionados debe considerarse la posibilidad de un estudio con RM o TC rápida para evaluar el FSR y su distribución intrarrenal. Si el IFG está reducido (>2 DE por debajo del valor promedio), el análisis de orina es anormal o la presión arterial es alta, el paciente debe ser derivado a nefrología. En pacientes con uremia asociada con una EAR demostrada e hipertensión, están indicadas una angioRM, una TC rápida o una angiografía con CO_2. La presencia de un edema pulmonar fulminante con oliguria y uremia puede sugerir la presencia de una EAR bilateral y requiere una investigación más detallada. La ecografía Doppler dúplex se utiliza para evaluar la estabilidad del paciente después de una angioplastia, colocación de un stent o revascularización quirúrgica. **El seguimiento sistemático de pacientes con IRC es esencial para el monitoreo de la progresión de la enfermedad, la respuesta al tratamiento, la prevención de trastornos concurrentes y la instauración de diálisis en los casos apropiados.**

Regímenes de intervención para la protección renal

Independientemente de la naturaleza de la agresión inicial la destrucción de una cantidad crítica de nefronas desencadena una declinación constante del IFG a medida que se produce la pérdida progresiva de la función en las nefronas viables residuales. La aplicación de medidas destinadas a retardar la destrucción progresiva de la masa nefronal en pacientes con IRC es un enfoque infrecuente. **Sin embargo, la experiencia creciente demuestra que es posible planificar un programa eficiente de evaluación y tratamiento renales y aplicarlo en forma sistemática a una cantidad importante de pacientes con IRC a fin de aminorar la velocidad de progresión de la insuficiencia renal.** La comprensión de las bases genéticas moleculares de la lesión renal permitirá identificar con mayor precisión los mecanismos patogénicos, planificar programas de screening familiar y desarrollar nuevas intervenciones terapéuticas derivadas de la identificación de genes capaces de proteger contra la agresión renal (Brown y col., 1996). **Los factores que aumentan el riesgo de progresión de la IRC hacia la ERET incluyen hipertensión, microalbuminuria, proteinuria, control deficiente de la hiperglucemia, tabaquismo, ingesta de una dieta con alto contenido proteico e hiperlipidemia.**

El control de la hipertensión sistémica representa un enfoque terapéutico esencial para aminorar la progresión de la IRC. Varios estudios observacionales y ensayos clínicos que utilizaron agentes antihipertensivos han mostrado que estos fármacos tienen un efecto favorable sobre la velocidad de progresión de la disfunción renal (Oldrizzi y col., 1993; Locatelli y col., 1996). Oldrizzi y col. (1993) demostraron que la probabilidad de preservación de la función renal a los 10 años era del 96% si la presión arterial media (PAM) se mantenía por debajo de 100 mm Hg, pero que este porcentaje era de solo el 48% en presencia de una PAM mayor de 110 mm Hg. En el Estudio Cooperativo del norte de Italia los pacientes con una PAM mayor de 107 mm Hg tuvieron la peor tasa acumulativa de supervivencia renal en un grupo numeroso de pacientes con IRC (Locatelli y col., 1996). **Diversos ensayos farmacológicos en los que se compararon distintas medicaciones mostraron que los pacientes con un mejor control de la presión arterial se asociaban con tasas significativamente menores de deterioro funcional renal.** No obstante, la presión arterial no es el único factor determinante de la progresión de la insuficiencia renal. En ensayos clínicos de pacientes con enfermedad renal proteinúrica (>1,5 g/día) diabética se observó que la reducción de la PAM a 82 mm Hg (125/75 mm Hg) se asociaba con una mayor estabilidad funcional renal que el tratamiento convencional cuyo objetivo era reducir la PAM a 107 mm Hg (140/90 mm Hg).

La AII es un componente crítico de la enfermedad renal progresiva secundaria a mecanismos hemodinámicos y no hemodinámicos. El bloqueo del sistema renina-angiotensina contribuye a preservar la función renal al reducir la presión glomerular y la proteinuria. Dado que es muy probable que la proteinuria desempeñe el papel de un centinela en el proceso de cicatrización renal la reducción de la proteinuria se correlaciona con una disminución de la velocidad de progresión de la enfermedad (Fine y col., 2000). **El tratamiento con inhibidores de la ECA podría ejercer la doble acción de controlar la presión arterial y reducir la proteinuria mediante el descenso de la presión intraglomerular.**

La preservación de la función renal mediante el bloqueo del sistema renina-angiotensina es posible en los pacientes con diabetes de tipo 1 y en los pacientes con nefropatía diabética. Tanto los inhibidores de la ECA como los bloqueantes de los receptores para angiotensina son agentes potencialmente eficaces para la preservación de la función renal. Los inhibidores de la ECA inducen una mayor reducción de la proteinuria que cualquier otro agente antihipertensivo a igual nivel de control de la presión arterial. En pacientes con IRC se han evaluado distintos inhibidores de la ECA. En el subestudio denominado Microalbuminuria cardiovascular and Renal Outcomes-Heart Outcome Prevention Evaluation (MICRO-HOPE) 35.077 pacientes con diabetes mellitus y microalbuminuria fueron tratados con ramipril (Investigadores del estudio HOPE, 2000). El tratamiento con ramipril redujo la progresión de microalbuminuria a nefropatía evidente en un 24% ($p = 0,027$). Los datos disponibles de estudios en animales de experimentación sugieren que los inhibidores de la ECA y los bloqueantes de los receptores para la angiotensina son igualmente eficaces para aminorar la progresión de la insuficiencia renal asociada con proteinuria (Mackenzie y col., 2000). Los agentes bloqueantes de los receptores para la angiotensina bloquean el sistema renina-angiotensina en el nivel de los receptores del órgano efector y suprimen el efecto de la angiotensina independientemente de que en su producción participe o no la ECA.

En el estudio ACE Inhibitor in Progression of Renal Inssuficiency ("Inhibidores de la ECA en la progresión de la insuficiencia renal") (AIPRI) solo fue posible explicar una parte de la reducción del riesgo (en el grupo tratado con un inhibidor de la ECA) por el efecto antihipertensivo o antiproteinúrico del fármaco (Maschio y col., 1996). Esta observación también se observó en el estudio Ramipril Efficacy in Nephropathy (REIN) ("Eficacia del Ramipril en la nefropatía") (Grupo G, 1997). El grupo AIPRI realizó un metaanálisis de 11 ensayos clínicos aleatorizados que comprendieron 17.060 pacientes con enfermedad renal no diabética. En este estudio se llegó a la conclusión de que los regímenes antihipertensivos que contienen inhibidores de la ECA son más eficaces que los regímenes sin estos fármacos para aminorar la progresión de la insuficiencia renal. El efecto beneficioso de los inhibidores de la ECA sobre la progresión de la insuficiencia renal es mayor en pacientes con una excreción proteica urinaria basal más alta que en los pacientes con una proteinuria leve. Los inhibidores de la ECA no solo reducen la proteinuria en mayor medida que los otros agentes antihipertensivos sino que simultáneamente aminoran la velocidad de progresión de la enfermedad renal (Grupo G, 1997). Jafar y col. (1999) postularon que los inhibidores de la ECA actúan mediante otros mecanismos además de los responsables de reducir la presión arterial y la proteinuria. Se considera que la administración de inhibidores de la ECA es muy beneficiosa en presencia de una proteinuria mayor de 50 mg/día. **En consecuencia, los inhibidores de la ECA pueden proporcionar protección renal aun cuando la proteinuria sea menor de 1 g/día.**

Además de reducir la presión arterial y la proteinuria los inhibidores de la ECA también previenen la declinación lenta de la PO_2 intrarrenal. Si se considera la hipótesis de daño renal por hipoxia, este efecto de los inhibidores de la ECA sobre el nivel de PO_2 en los capilares intersticiales podría ser importante y reducir el riesgo de esclerosis renal.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos son agentes eficaces para reducir la proteinuria y la cicatrización renal. Los fármacos preferidos para lograr estos objetivos terapéuticos serían los inhibidores de la ECA y los bloqueantes de los receptores para la angiotensina. Los agentes no dihidropiridínicos pueden complementar los efectos beneficiosos de los fármacos mencionados antes sobre la FRR. Las nuevas estrategias terapéuticas incluirán antagonistas selectivos y no selectivos de los receptores para endotelina, agentes bloqueantes simpáticos y, tal vez, preparados con estrógenos. Es muy probable que las estretegias terapéuticas futuras se dirijan hacia los mecanismos moleculares específicos relacionados con la progresión de la insuficiencia renal (p. ej., el gen del mecanismo de reparación fibrogénica, manipulaciones genéticas, transfección, estrategias antisentido y aplicaciones de aptámeros) (Floege y col., 1999; Ritz y col., 2000).

Algunos pacientes con IRC tratados con inhibidores de la ECA presentan una disminución aguda de la FRR con hipoperfusión renal como consecuencia de deshidratación, insuficiencia cardíaca congestiva o hipotensión. Los pacientes con EAR bilateral y los pacientes con ERPAD con quistes mayores de 10 cm de diámetro también pueden presentar una disminución de la FRR durante el tratamiento con inhibidores de la ECA. **Un aumento del nivel sérico de creatinina mayor de 1 mg/dL después de la instauración del tratamiento con inhibidores de la ECA requiere una evaluación clínica para identificar las causas de esta alteración de la función renal basal.**

Existe una compleja relación entre los factores hemodinámicos que regulan el tono vascular y los factores metabólicos que gobiernan los niveles circulantes de lípidos. En la actualidad se sabe que los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa reducen la producción de ciertas moléculas implicadas en la fibrogénesis, aumentan la apoptosis, reducen la proliferación de células mesangiales y musculares lisas y menguan la producción de moléculas de adherencia (Keane, 2000). Además, la inhibición de la HMG-CoA reductasa regula la isoprenilación de la proteína G pequeña implicada en los productos genéticos tempranos (factores de transcripción *c-fos* y *c-jun*) y ciertos cambios de las proteínas reguladoras del ciclo celular (*ras* p21) que participan en el metabolismo intracelular del colesterol y en el daño a la membrana celular. **Estos hallazgos indican que los fármacos inhibidores de la HMG-CoA reductasa deben formar parte del régimen terapéutico en pacientes con IRC.**

Durante más de 25 años se ha observado que la restricción de las proteínas en la dieta puede mejorar nuevos síntomas de la insuficiencia renal e impedir la progresión de esta enfermedad. Este enfoque requiere una evaluación periódica por parte de un nutricionista para evitar una reducción excesiva de la ingesta proteica y diversas deficiencias nutricionales. Se ha recurrido a varias dietas para reducir la velocidad de progresión de la IRC. Estas formulaciones dietarias incluyen dietas de bajo contenido proteico (0,6 g de proteína por kg de peso corporal ideal), muy bajo contenido proteico (0,3 g de proteína por kg de peso corporal ideal/día, esencialmente compuesta de proteínas vegetales) suplementadas con aminoácidos esenciales o de muy bajo contenido proteico suplementada con aminoácidos esenciales y análogos de aminoácidos libres de nitrógeno (cetoácidos). **El requerimiento dietario global de pacientes con IRC es de alrededor de 0,6 g de proteína/kg de peso corporal ideal/día.** En el estudio MDRD se llevó a cabo un seguimiento nutricional riguroso y no se observaron casos de desnutrición significativa durante el período de estudio (Hunsicker y col., 1997). En este ensayo multicéntrico prospectivo y aleatorizado se investigaron los efectos del control de la presión arterial y diferentes niveles de ingesta proteica sobre la progresión de la IRC. Los resultados de este estudio indican que la proyección de la disminución del IFG no difirió de manera significativa entre los grupos tratados con dieta o con control de la presión arterial. Un análisis pormenorizado más reciente de este estudio reveló que cada reducción de 0,2 g/kg/día en la ingesta proteica se asociaba con una disminución de la velocidad de declinación del IFG del 29% y una prolongación del 51% del tiempo transcurrido hasta la instauración de la diálisis en pacientes con IRC de causa no diabética (Mitch, 2000).

Otras medidas terapéuticas que contribuyen a aminorar la progresión de la IRC incluyen la restricción del fósforo y el tratamiento de la hiperfosfatemia junto con un riguroso control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus. Dado que en los pacientes con una enfermedad renal primaria e hipertensión el tabaquismo acelera el deterioro de la función renal, es importante dejar de fumar.

Aspectos demográficos y opciones terapéuticas en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal

Los datos demográficos de los registros renales de 1998 revelan que más de un millón y medio de pacientes con ERET de todo el mundo estaban recibiendo TRR y que cerca de 250.000 nuevos pacientes comenzaron un tratamiento de reemplazo renal durante ese año. La cantidad de pacientes reclutados en el programa de ERET de los Estados Unidos aumentó de alrededor de 10.000 beneficiarios en 1973 a 340.261 al 31 de diciembre de 1999. En el año 1998, 84.435 pacientes nuevos comenzaron a recibir tratamiento por ERET. La tasa de incidencia corregida es de 287 por millón. Los datos mundiales de reemplazo renal durante 1995 informan los siguientes incrementos: Estados Unidos, 9%; Japón, 7,8%; Canadá, 6,6% y la Unión Europea, 8,2%. Estos datos reflejan el aumento constante de la cantidad de pacientes con ERET en todo el mundo. Se estima que en los Estados Unidos la cantidad de casos de ERET aumentaría hasta 172.667 hacia el año 2010.

En el cuadro 8-13 se listan las enfermedades que con mayor frecuencia conducen a una ERET según los diferentes registros mundiales. Según el registro de datos anuales USRDS de 1999 la ERET fue consecuencia de diabetes mellitus en un 41,7% de los casos, hipertensión en un 25,7% y la glomerulonefritis en un 10,5%. La diabetes es una causa particularmente frecuente de ERET entre los aborígenes de los Estados Unidos (65,1%) y, en menor medida, entre los nativos de las islas del Pacífico asiático (42,6%). La hipertensión es una causa frecuente entre los afronorteamericanos (34,2%) y la glomerulonefritis es desproporcionadamente alta entre los nativos de las islas del Pacífico asiático (17,1%).

Schena y col. (1999) demostraron que las diferencias de la distribución de pacientes que reciben un TRR en las diversas regiones del mundo dependen del nivel del producto bruto interno. La tasa de mortalidad de pacientes que reciben un TRR se ve claramente afectada por el porcentaje de pacientes diabéticos reclutados, la dosis de diálisis, el tipo de membrana de hemodiálisis utilizada, el tratamiento con eritropoyetina y el estado nutricional de los pacientes.

En todos los casos es esencial que el médico posea un conocimiento cabal de las prácticas de diálisis asociadas con los mejores resultados. El estudio Dialysis Outcomes and Practice Patterns (DOPPS) es un estudio prospectivo longitudinal para evaluar las prácticas de HD en siete países con una población importante de pacientes en diálisis (Francia, Alemania, Italia, Japón, España, Reino Unido y Estados Unidos) (Young, 2000). El cuadro 8-14 ofrece una comparación de las características de los pacientes por país de acuerdo con los resultados del estudio DOPPS. La iniciativa DOPPS tiene por finalidad mejorar los cuidados clínicos de estos pacientes y contribuir la mortalidad, internación hospitalaria, acceso vascular y calidad de vida.

La ERET se asocia con un aumento de la mortalidad en comparación con los controles de edades similares. Los indicadores más significativos de un pronóstico desfavorable son edad avanzada, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y desnutrición, que se reflejan en hipoalbuminemia (Pritchard, 2000). En los Estados Unidos la expectativa de vida normal a los 40 años de edad es de 37,4 años, mientras que a los 59 años de edad es de 20,4 años. La expectativa de vida media para los pacientes que comienzan un tratamiento con diálisis a los 40 años es de 9,3 años, mientras que en el caso de pacientes que comienzan la diálisis a los 59 años es de 4,5 años. Globalmente los pacientes con ERET tienen tasas de morbimortalidad significativamente más altas y una disminución marcada de la calidad de vida.

A pesar de los importantes progresos en el terreno de los cuidados médicos la expectativa de vida de los pacientes diabéticos en diálisis es del 16 al 30% de la expectativa de vida en la población general de edad, sexo y raza. Las tasas de mortalidad anual informadas por distintos registros de pacientes con ERET varían entre el 10 y más del 20%. A pesar de los progresos del tratamiento de pacientes con ERET derivados de la optimización de los regímenes de diálisis la tasa de mortalidad global sigue

Cuadro 8-13. *Causas de enfermedad renal terminal según registros anuales de diversas regiones del mundo*

	USRDS	*CORR*	*ANZDATA*	*JSDT*
Incidencia				
Diabetes	41,7	28,2	18,6	33,8
Hipertensión	25,7	9,9	9,7	6,5
Glomerulonefritis	10,5	16,1	34,5	38,2
Prevalencia puntual				
Diabetes	32,4	23	29,6	21,7
Hipertensión	24,7	9,3	12,2	3,9
Glomerulonefritis	17,6	20,3	22	53,5

ANZDATA, Australian-New-Zealand Dialysis and Transplant Registry; CORR, Canadian Organ Replacement Registry; JSDT, Japanese Society of Dialysis Therapy; USRDS, United States Data System.
Adaptado de Schena y col.: Kidney Int 2000; 57(Sup. 74):S39-S43.

Cuadro 8-14. *Características del estudio de los resultados de la diálisis y los patrones de práctica ("The Dialysys Outcomes and Practice Patterns study") en pacientes con enfermedad renal terminal y el acceso a la diálisis por país, 1996-1999*

País	*Sitios de diálisis utilizados*	*Media de la edad (años)*	*Sexo masculino (% medio)*	*Pacientes con diabetes mellitus (%)*	*Cantidad de pacientes tratados con HD (Media/unidad)*
Francia	20	60,4	57,8	10,4	64
Alemania	20	60,1	54,3	25	60
Italia	20	62,2	55,1	10,7	65
Japón	66	58,8	61,1	23,9	96
España	20	60,9	56,8	19,5	53
Reino Unido	20	58,1	62	14,6	62
Estados Unidos	161	60	52,9	40,9	81

HD, hemodiálisis.
Adaptado de Young E: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): An International hemodialysis study. Kidney Int 2000; 57(24):S74-S81. Utilizado con autorización.

siendo muy superior a la de la población general. La tasa de mortalidad anual de pacientes en diálisis corregida según edad, sexo, raza y presencia de diabetes mellitus declinó de un valor máximo del 25,8% en 1988 a un 21,7% en 1994. A partir de entonces este parámetro comenzó a estabilizarse. Entre 1996 y 1998 se documentaron 103,5 muertes de causa cardíaca por cada 1.000 pacientes-año en situación de riesgo; a las causas cardíacas le siguen la sepsis (25,6 en 1.000) y las enfermedades cerebrovasculares (13,3 en 1.000). **Los resultados del TRR difieren muy significativamente según la raza y el sexo.** En los pacientes de raza negra los resultados son peores debido a la mayor frecuencia de anemia, problemas relacionados con el acceso vascular, hipertensión incontrolada, diálisis inadecuada, falta de adherencia al tratamiento, aumento de la tasa de desempleo y tasas más bajas de trasplante renal. En las mujeres los resultados del tratamiento son menos satisfactrorios que en los hombres en cuanto a frecuencia de las internaciones, anemia, problemas con el acceso vascular, desnutrición y disminución de la calidad de vida y acceso al trasplante renal (Sehgal, 2000).

Se dispone de numerosas modalidades de TRR para el tratamiento de pacientes con ERET. Las modalidades de TRR utilizadas con mayor frecuencia son HD, DP y trasplante renal. Otras opciones terapéuticas incluyen hemodiafiltración (combinación de hemofiltración intermitente con HD concurrente) y HD domiciliaria nocturna (HD de bajo flujo durante un período prolongado de la noche). **La comparación entre los distintos resultados obtenidos sugiere que la modalidad terapéutica de mayor eficacia para el tratamiento de pacientes con ERET es el trasplante renal.** La duración de la diálisis puede afectar el resultado del trasplante renal. En pacientes que recibieron un tratamiento con HD durante más de 10 años el resultado del trasplante es menos satisfactorio que en pacientes que recibieron un tratamiento de diálisis durante un período más breve antes del trasplante. Es probable que esta observación se relacione con los defectos vasculares permanentes que aparecen en pacientes tratados con diálisis crónica. Distintos estudios confirman que la duración prolongada del tiempo de espera en diálisis afecta en forma negativa la supervivencia del injerto y el paciente después del trasplante renal (Meier-Kriesche y col., 2000). Este efecto resultó ser independiente de edad, raza, características del donante y enfermedad inicial. En consecuencia, todo paciente que llega al estadio de ERET debe recibir un trasplante renal con la mayor rapidez posible (Meier-Kriesche y col., 2000).

Cuando se comparan los resultados de las distintas modalidades de TRR en pacientes no diabéticos es esencial tener presente el tipo de modelo estadístico utilizado para estimar la mortalidad (regresión de riesgo proporcional de Cox frente a regresión de Poisson), el tipo de análisis utilizado (intención de tratar frente a según tratamiento) y el tipo de estudio realizado (prevalentes frente a incidentes) (Vonesh y col., 2000). Ross y col. (2000) examinaron los resultados mediante un metaanálisis basado en datos provenientes de 82 estudios no derivados de registros publicados en la bibliografía, 55 estudios de registros bibliográficos y dos comunicaciones de registros corregidos para cambio de modalidad terapéutica, trasplante y abandonos y casos mixtos. Estos autores llegaron a la conclusión de que la variación de las tasas de supervivencia y mortalidad según la fuente de los datos y los formatos de los resultados finales impedía establecer conclusiones definitivas relacionadas con la supervivencia de pacientes tratados con HD y DP. **La selección de pacientes afecta las comparaciones entre los resultados del TRR en pacientes con ERET.** Los pacientes con una enfermedad isquémica cardíaca en el momento de instaurado el TRR presentan un aumento significativo de la tasa de mortalidad por infarto de miocardio o cualquier otra causa en comparación con los pacientes que no presentan isquemia. En el Registro Lombardo de Italia las tasas de riesgo relativo de muerte más significativas se asociaron con las siguientes variables: edad, 1,06; diabetes, 1,39; infarto de miocardio, 1,32 e insuficiencia cardíaca congestiva, 1,64. El Registro de insuficiencia renal canadiense indica que los pacientes diabéticos menores de 45 años tienen un marcado aumento de la incidencia de angina de pecho, infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica e hipertensión en comparación con los pacientes no diabéticos menores de 45 años.

No todos los pacientes se benefician con el TRR. Se han publicado recomendaciones para abstenerse de instaurar diálisis o interrumpir el tratamiento con diálisis en pacientes adultos seleccionados con ERET, basadas en datos derivados de la U.S. Renal Physicians Association

y la American Society of Nephrology junto con una amplia representación de pacientes con ERET, familiares de pacientes y no nefrólogos (Galla, 2000). Se considera justificado abstenerse de instaurar diálisis o interrumpir el tratamiento con esta modalidad en pacientes con un trastorno neurológico profundo irreversible, pacientes con una enfermedad terminal, pacientes en quienes el estado clínico general impide los procedimientos técnicos asociados con la diálisis y pacientes con capacidad de adoptar decisiones que después de recibir una información completa rehúsan el tratamiento con diálisis.

En 1998 la edad promedio de los pacientes prevalentes fue de 56 años, según la comunicación anual de la USRDS del año 2000, mientras que la edad promedio de los pacientes incidentes fue de 61 años. La media de la edad de los nuevos pacientes con ERET aumentó gradualmente de 58,1 en 1989 a 61 en 1998. La media de la edad de los pacientes aborígenes norteamericanos era mayor que la de los pacientes de razas blanca o asiática, mientras que la media de la edad de los pacientes afronorteamericanos se situó en un nivel intermedio entre las dos edades anteriores. La incidencia de ERET aumentó muy significativamente en pacientes mayores de 65 años, y las tasas máximas de incidencia se hallaron entre los 70 y los 84 años de edad.

En 1995 la National Kidney Foundation de los Estados Unidos puso en marcha una iniciativa conocida con el nombre de *Dialysis Outcomes Quality Initiative* (DOQI) ("Iniciativa de calidad de los resultados de la diálisis"). El objetivo de este esfuerzo conjunto consistió en establecer pautas para la práctica clínica relacionadas con la eficiencia de la HD, la eficiencia de la DP, el acceso vascular y el tratamiento de la anemia. A principios de 2000 la referencia a la *diálisis* en el estudio DOQI fue modificada con el término *enfermedad* y la nueva iniciativa recibió el nombre de *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (K/DOQI). El espectro de la enfermedad renal (fig. 8-9) muestra los puntos críticos de los cuidados de la enfermedad, desde el diagnóstico temprano hasta el manejo del paciente en diálisis. Los distintos pasos en cada estadio de tratamiento deben realizarse con base en la evidencia clínica. Deben usarse herramientas que permitan la retroalimentación, enviando los datos a diversas organizaciones y equipos médicos a fin de optimizar los resultados. El concepto de asignación del TRR en forma integrada es esencial para prolongar la supervivencia de pacientes con ERET. En la actualidad el 88,1% de todos los pacientes con ERET en los Estados Unidos es tratado con HD y el 11,9% con DP. Un enfoque integrado basado en la combinación de HD, DP y trasplante renal en el curso de la vida de un paciente con ERET podría representar la mejor estrategia para optimizar las tasas de supervivencia. **Un enfoque integrado basado en un tratamiento inicial con DP y transferir al paciente a HD en el momento en que surjan problemas relacionados con la técnica de DP o el paciente se asocia con un aumento de la supervivencia en comparación con los pacientes que continúan recibiendo un tratamiento con HD durante el resto de sus vidas** (Van Biesen y col., 2000).

El grupo responsable de DOQI recomendó instaurar la diálisis con base en la FRR, expresada por el de depuración en donde K_r es la excreción renal de urea durante un período de 24 horas (+) y V_{urea} es la distribución del volumen de urea . La DOQI recomienda instaurar la diálisis en presencia de una K_rt/V_{urea} residual semanal menor de 2. Desde una perspectiva teórica esto puede lograrse iniciando el tratamiento con diálisis en "dosis completa" en forma regular o, a medida que la relación K_rt/V_{urea} disminuye por debajo de 2, mejorando esta relación mediante aumentos graduales de la diálisis (Golper, 1998). El valor de K_rt/V_{urea} se ha asociado con la supervivencia del paciente y es un parámetro más preciso que el nivel sérico de creatinina para establecer la instauración del tratamiento con diálisis. Un valor de K_rt/V_{urea} menor de 2 equivale a un TCrCl residual de 9 a 14 mL/minuto/1,73m^2 o, cuando CrCl representa la depuración de creatinina, un valor de urea + CrCl/2 de 10,5 mL/minuto/1,73 m^2.

Las características del paciente que favorecen la utilización de una modalidad de TR en relación con las otras se han descrito con anterioridad. La DP preserva la FRR durante un período más prolongado que la HD. La DP también permite un mejor control de la presión arterial y se asocia con una menor incidencia de arritmias ventriculares. Por otra parte, el aumento de peso y la ineficiencia del tratamiento con diálisis después de transcurridos 3 años se observan más a menudo con DP que con HD. Mientras que los motivos más frecuentes para pasar de HD a DP son los problemas relacionados con el acceso vascular y la inestabilidad hemodinámica, el pasaje de

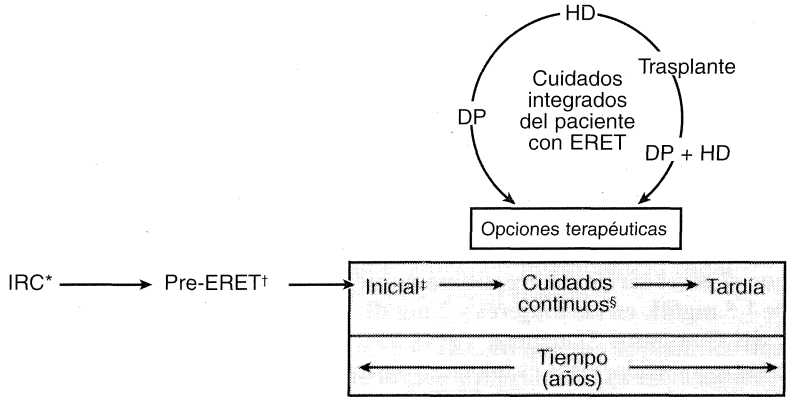


Fig. 8-9. Espectro de enfermedad renal.* El screening poblacional (creatinina sérica ≥1,2 mg/dL) retarda la progresión de la enfermedad.† Preservación de la función renal, educación del paciente, evaluación de los trastornos asociados.‡ Función residual renal KT/V <2, evitar complicaciones urémicas, definir los cuidados médicos personalizados.§ Integrar las diversas modalidades terapéuticas en el transcurso del tiempo según los puntos críticos de la evolución: desnutrición, control deficiente de la presión arterial, eliminación insuficiente de solutos o agua, fracaso del acceso vascular, preservación de la función residual renal. IRC, insuficiencia renal crónica; HD, hemodiálisis; DP, diálisis peritoneal.

DP a HD generalmente se debe a infección (infección del túnel para la inserción del catéter peritoneal), ineficiencia de la diálisis y disfunción del catéter.

El manejo de la insuficiencia renal avanzada ha generado debates importantes en cuanto al momento más adecuado para instaurar la diálisis. Las demoras en la derivación de los pacientes con ERET son un fenómeno frecuente en los Estados Unidos y en Europa (Mehrotra y Nolph, 2000). **Las normas K/DOQI recomiendan instaurar la diálisis cuando la relación K_rt/V_{urea} renal semanal disminuye por debajo de 2 salvo que se cumplan los tres siguientes requisitos: 1) peso corporal estable o aumento del peso corporal libre de edema, 2) un equivalente proteico aleatorio de nitrógeno total mayor de 0,8 g/kg/día y 3) la ausencia de signos y síntomas clínicos atribuibles a la uremia.** Se recomienda la instauración de alguna modalidad de TRR si el valor de la relación K_rt/V_{urea} es menor de 2 y si existe una reducción involuntaria del peso corporal libre de edema mayor del 6% o si el paciente tiene un peso corporal por debajo del 90% del peso corporal estándar establecido por el National Health and Nutrition Examination Survey III o un descenso del nivel sérico de albúmina de ≥0,3 g/dL. A pesar de estas recomendaciones un porcentaje significativo de pacientes presentan una FRR inferior a 10 mL/minuto/1,73 m^2 en el momento en que se instaura la diálisis. Obrador y col. (1999) examinaron los datos derivados de 90.897 pacientes que comenzaron a recibir un tratamiento de diálisis entre abril de 1995 y septiembre de 1997 en los Estados Unidos. En estos pacientes el nivel sérico de creatinina ± DE fue de 8,5 ± 3,8 mg/dL. El IFG medio previsto fue de 7,1 ± 3,1 mL/minuto/1,73m^2. **Históricamente la tasa de mortalidad entre los pacientes derivados en forma tardía es siempre más alta que la documentada entre los pacientes en quienes la diálisis es instaurada antes de un deterioro marcado de la FRR.**

El fundamento de la instauración oportuna de la diálisis se basa en diversas líneas de evidencia independientes. A medida que la función renal declina tiene lugar una restricción espontánea de las proteínas ingeridas en la dieta. La declinación de la función renal se asocia con alteraciones del metabolismo proteico y desnutrición. La desnutrición en el momento en que se instaura la diálisis se asocia con un pronóstico desfavorable. Un nivel sérico de albúmina reducido se correlaciona con un aumento de la mortalidad en pacientes tratados con HD o DP (Port, 1994). Holland y Lam identificaron factores predictivos independientes de la derivación tardía en un episodio retrospectivo de cohortes de 362 pacientes aún no tratados con diálisis que incluyó pacientes mayores de 65 años, pacientes de sexo femenino y pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (Holland y Lam, 2000). **La National Institutes of Health (NIH) Consensos Conference de 1993 recomendó la derivación de los pacientes con IRC a un equipo nefrológico en el momento en que el nivel sérico de creatinina aumente por encima de 1,5 mg/dL en las mujeres y 2 mg/dL en los hombres** (NIH Consensus Statement, 1994). El cumplimiento de estas recomendaciones es imperativo para mejorar el pronóstico de los pacientes con ERT.

En 1997 se publicaron las normativas DOQI de la National Kidney Foundation acerca de la instauración de HD y DP (Owen y col., 1997). La magnitud de la diálisis se determina por la relación Kt/V. Para la HD la DOQI recomendó una relación Kt/V de 1,3 y una reducción del valor de la urea de más del 70%. Los obstáculos para la instauración de una HD adecuada incluyen la prescripción de un tratamiento insuficiente, un acceso vascular inadecuado, la coagulación de la membrana de diálisis, el acortamiento de los tiempos de tratamiento y la falta de cumplimiento por parte del paciente. Las pautas generales DOQI 2000 para la DP definen la eficiencia del tratamiento en términos de TCrCl (litros por semana) y Kt/V. Los valores deseados de TCrCl varían según las características de transporte de la membrana peritoneal. Este parámetro se estima a partir de los resultados de una prueba de equilibrio peritoneal. En los pacientes con un valor promedio muy bajo de transporte a través de la membrana peritoneal, el valor TCrCl objetivo es de 50 L/semana, mientras que en el caso de pacientes con un valor de transporte promedio muy alto debe llegarse a 60 L/semana. Los valores objetivo para la Kt/V son independientes de la categoría de transporte a través de membrana peritoneal. En los pacientes dentro de la categoría de transporte promedio muy bajo serían preferibles los intercambios manuales convencionales durante el día. Los pacientes con un transporte promedio muy alto son candidatos ideales para la diálisis peritoneal automática, la que se basa en el uso de un dispositivo ciclador que permite intercambios de diálisis durante la noche. Se dispone de diversas opciones para que los pacientes tratados con DP alcancen los objetivos prefijados combinando intercambios manuales con el ciclado automático.

Riesgo de hospitalización en insuficiencia renal crónica y enfermedad renal terminal

Los pacientes con IRC tienen una probabilidad de hospitalización 10 veces mayor que los pacientes sin insuficiencia renal y, en promedio, la internación de estos pacientes dura 1 día más (Thamer y col., 1996). Los cuidados intrahospitalarios representan un 41% del costo total asociado con el manejo de la ERET (Bruns y col., 1998). El registro total de altas hospitalarias del Diagnosis-Related Group para pacientes con ERET en los Estados Unidos entre 1997 y 1999 indica que las seis causas más frecuentes de hospitalización se relacionaron con el aparato circulatorio (36,5%), el aparato renal (14,96%), las infecciones (5,33%), el sistema nervioso (5,06%), el aparato respiratorio (7,12%) y el aparato gastrointestinal (7,8%). Los pacientes que reciben TRR a menudo son internados por trastornos médicos generales que por lo general son consecuencia de otras afecciones de alto riesgo asociadas. La duración de la internación de pacientes tratados con HD difirió según el servicio hospitalario en el que fueron admitidos los pacientes. **El costo global de la internación hospitalaria por lo general es menor en los servicios de nefrología que en los servicios de medicina interna (6,3 días frente a 8,1 días, respectivamente)** (Kshirsagar y col., 2000). El costo total por internación fue 2.848 dólares mayor en los

pacientes tratados con HD admitidos en un servicio de medicina interna que en los pacientes internados en un servicio de nefrología. El riesgo de readmisión no fue significativamente mayor en el primero de estos casos.

Rocco y col. (1996) identificaron factores de riesgo específicos de hospitalización para los pacientes en diálisis crónica en una cohorte de 1.572 individuos. **La utilización de un análisis de regresión múltiple reveló que los factores con mayor valor predictivo de la cantidad de internaciones hospitalarias por año en los pacientes de riesgo fueron hipoalbuminemia, disminución del nivel de actividad, diabetes mellitus como causa primaria de la ERT, enfermedad vascular periférica, raza blanca, edad avanzada e insuficiencia cardíaca congestiva.** El estado nutricional (niveles séricos de albúmina, creatinina, transferrina y prealbúmina y masa corporal magra) y la respuesta inflamatoria reflejada, en el nivel de proteína C reactiva, son factores predictivos independientes de hospitalización en pacientes tratados con HD crónica (Ikizler y col., 1999).

Sarnak y Jaber (2000) demostraron que las tasas de mortalidad por sepsis en pacientes tratados con HD y DP son entre una vez y varios cientos de veces mayores que en la población general. En los receptores de trasplantes renales la tasa de mortalidad asociada con la sepsis es unas 20 veces mayor que en la población general pero 15 veces más baja que en los pacientes tratados con diálisis. La infección representa la segunda causa principal de muerte en los pacientes con ERT. La sepsis es responsable de más del 75% de las muertes por infección. Las inmunodeficiencias adquiridas junto con uremia, la edad avanzada y un amplio espectro de afecciones asociadas contribuyen a aumentar el riesgo de infección y la tasa de hospitalización entre los pacientes con enfermedad renal.

Los pacientes con IRC internados en el hospital pueden presentar un deterioro agudo de la función renal. Los criterios propuestos para la instauración de un TRR en esta situación se enumeran en el cuadro 8-15 (Bellomo y Ronco, 1998). En el caso de pacientes con ERT que deben someterse a una intervención quirúrgica de alto riesgo está indicado un tratamiento secuencial con diálisis diaria durante 3 días antes de la operación para optimizar los niveles líquidos y garantizar la estabilidad de los niveles séricos de potasio y otros solutos.

Cuadro 8-15. *Criterios propuestos para instaurar un tratamiento de reemplazo renal en pacientes internados*

Oliguria (excreción urinaria <200 mL/12 horas)
Anuria u oliguria extrema (excreción urinaria <50 mL/12 horas)
Hiperpotasemia ([K^+] >6,5 mmol/L)
Acidemia severa (pH <7,1)
Uremia ([urea] > 30 mmol/L)
Edema (sobre todo pulmonar) clínicamente significativo
Encefalopatía urémica
Pericarditis urémica
Neuropatía o miopatía urémicas
Disnatremia severa ([Na] >160 o <115 mmol/L)
Sobredosis medicamentosa con una toxina dializable

De Bellomo R, Ronco C: Indications and criteria for initiating renal replacement therapy in the intensive care unit. Kidney Int 1998; 66(sup):S106.

En los pacientes que requieren TRR, es esencial un agresivo control de los solutos y el volumen para lograr una óptima recuperación posoperatoria. Los pacientes ambulatorios pueden no requerir las mismas exigencias que los internados. Algunos pacientes con inestabilidad hemodinámica requieren un tratamiento más intensivo, ya sea en forma diaria o continua (si la inestabilidad hemodinámica es marcada). Es posible recurrir a diversas modalidades terapéuticas para el tratamiento de pacientes en estado crítico que requieren un TRR (cuadro 8-16). Idealmente la diálisis agresiva debería conducir a una disminución de la relación BUN/albúmina a menos de 17. Los pacientes con un nivel sérico de albúmina menor de 3 g/dL y una reducción correspondiente del nivel sérico de prealbúmina a menos de 25 mg/dL deben ser tratados con alimentación enteral o la administración agresiva de suplementos por vía oral. En pacientes con un aparato gastrointestinal no funcionante puede instaurarse un régimen de nutrición parenteral total. Se encuentra indicada una ultrafiltración agresiva, sola o asociada con un a HD regular, para controlar el edema y reducir el riesgo de intubación o reintubación, insuficiencia cardíaca congestiva y complicaciones infecciosas.

En los pacientes diabéticos con IRC existe un compromiso preoperatorio de la capacidad de difusión pulmonar y el volumen sanguíneo capilar pulmonar. La presencia de una F_{IO_2} baja y presiones venosas centrales altas son indicadores de compromiso pulmonar. Las alteraciones posoperatorias del gradiente de oxígeno alveoloarterial (P_{AO_2}–Pa_{O_2}) y el índice respiratorio son mayores en los pacientes diabéticos que en los pacientes no diabéticos en presencia de volúmenes comparables en ambos casos. En consecuencia, una menor elevación de la presión de enclavamiento capilar pulmonar se asocia con una tasa de morbilidad significativamente más alta en los pacientes diabéticos que en los pacientes no diabéticos, lo que exige una vigilancia más estrecha del equilibrio hídrico. La reintubación se asocia con un aumento significativo de las tasas de morbilidad y mortalidad entre los pacientes diabéticos con IRC y debe ser evitada. Además, los pacientes con IRC tienen un sistema de control de la respiración deficiente, lo que impide un destete del respirador oportuno (Seki y col., 1993).

Otras estrategias de prevención consisten en la administración de diversas vacunas (Pneumovax®, contra la influenza y contra la hepatitis), el control de la hipertensión, la identificación de pacientes de alto riesgo para insuficiencia cardíaca congestiva, el tratamiento temprano de infecciones del tracto respiratorio superior o bronquitis y la optimización del estado funcional (evaluación de la visión, programa de ejercicios, estabilidad cognitiva). Es esencial la identificación de los pacientes asociados con factores de riesgo de hospitalización y la planificación de una estretegia para reducir el riesgo.

Evaluación preoperatoria en insuficiencia renal crónica y enfermedad renal terminal

En los pacientes con IRC en quienes se planificó una intervención quirúrgica programada es esencial efectuar una evaluación preoperatoria pormenorizada

Cuadro 8-16. *Definición de las modalidades terapéuticas para la insuficiencia renal aguda en pacientes con insuficiencia renal crónica*

Tratamiento	*Definición*	*Indicación*	*Opciones disponibles*
Hemodiálisis	Proceso de convección a través de una membrana semipermeable	Eliminación de solutos o H_2O, hiperpotasemia	HDI, HDD, HDAVC, HDVVC
Hemofiltración	Eliminación de solutos convectiva con filtración del agua plasmática a través de una membrana sumamente permeable	Control del volumen, trastornos del equilibrio ácido-base, uremia, insuficiencia cardíaca congestiva, falla multiorgánica	HDI, HVVC, HAVC
Hemodiafiltración	Proceso de convección y difusión a través de una membrana semipermeable con una mayor eliminación de moléculas pequeñas y grandes	Acidosis, posible falla multiorgánica, SDRA, inestabilidad de la diálisis	HDFI, HDFAVC, HDFVVC
Ultrafiltración	Eliminación del agua plasmática, 2-5 L/24 horas	Eliminación de líquido, insuficiencia cardíaca congestiva, anasarca corporal total, riesgo asociado con la intubación o la reintubación	UFCL, UFVVC, UFI
Diálisis de baja eficiencia continua	Proceso de convección lento a través de una membrana semipermeable	Fallo terapéutico de la HDI debido a la presencia de hipotensión o una depuración insuficiente	DBEC
Diálisis peritoneal	Proceso de convección y difusión a través de una membrana peritoneal	Uremia, control del volumen, hipotensión, sin acceso a tratamientos con hemodiálisis continua	DPAC, DPCC (DPA)

SDRA, síndrome de distrés respiratorio agudo; HDI, HD intermitente; HDD, HD diaria; HAVC, hemofiltración arteriovenosa continua; HDAVC, HD arteriovenosa continua; HDVVC, HD venovenosa continua; HDFI, hemodiafiltración intermitente; HDFAVC, hemodiafiltración arteriovenosa continua; HDFVVC, hemodiafiltración venovenosa continua; UFCL, ultrafiltración continua lenta; UFVVC, ultrafiltración venovenosa continua; UFI, ultrafiltración intermitente; DBEC, diálisis de baja eficiencia continua; DPAC, diálisis peritoneal ambulatoria continua; DPCC, diálisis peritoneal cíclica continua; DPA, diálisis peritoneal automática.

para definir el riesgo asociado. El riesgo preoperatorio se clasifica en tres categorías: específico del paciente, específico del procedimiento y específico de la anestesia (Bronson, 2000). La evaluación cuidadosa de los pacientes con IRC reviste importancia debido a la posible presencia de numerosos trastornos asociados capaces de afectar la evolución posoperatoria. El riesgo de un procedimiento quirúrgico específico es proporcional al estrés fisiológico asociado con la intervención. La escala de estado físico establecida por la American Society of Anesthesiology define cinco categorías, cada una de ellas con una tasa de mortalidad a 7 días específica que varía entre el 0,07% (ausencia de enfermedad orgánica o física) y el 33,58% (pacientes en estado crítico con escasa probabilidad de supervivencia). Sin embargo, esta escala no tiene en cuenta los riesgos relacionados con el procedimiento propiamente dicho. No existe un perfil de riesgo específico de la IRC. En general los procedimientos asociados con el mayor nivel de riesgo son el reemplazo mayor de cadera, la craneotomía, los procedimientos cardíacos, las operaciones del colon y la laparotomía exploradora. El riesgo específico de la anestesia tiene en cuenta el efecto de los agentes anestésicos y las respuestas fisiológicas a una diversidad de posibles situaciones operatorias como hipotensión, hipertensión, pérdida de sangre, taquicardia, hipoxia, depresión miocárdica y a empeoramiento agudo de la función renal. En la población de pacientes con IRC-ERET los principales factores predictivos de episodios cardíacos son presencia de isquemia activa, disfunción del ventrículo izquierdo y arritmia ventricular.

Las pruebas cardíacas preoperatorias formales pueden justificarse en pacientes con isquemia establecida, arritmias ventriculares o una fracción sistólica ventricular izquierda anormal. Aunque es preferible realizar un estudio diagnóstico por imágenes durante el ejercicio en lugar de uno farmacológico, un porcentaje significativo de pacientes con IRC-ERET no alcanza la máxima frecuencia cardíaca prevista debido a limitaciones de la capacidad física y a medicaciones. Es posible que la ecografía de esfuerzo con dobutamina sea la prueba de screening más apropiada para la detección de enfermedad coronaria en pacientes con IRC (Marwick y col., 1998). Un estudio negativo para la isquemia inducida por el estrés se asoció con una baja frecuencia de eventos miocárdicos en el corto plazo (Chertow y col., 1997).

La hipertensión contribuye a aumentar el riesgo quirúrgico. Una presión arterial de 180/110 mm Hg o mayor se asocia con un mayor riesgo de episodios isquémicos perioperatorios. En la medida de lo posible en pacientes con hipertensión e IRC la intervención quirúrgica debe postergarse hasta que la presión arterial haya descendido hasta un nivel aceptable.

Los pacientes con IRC y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma activa o una infección en curso tienen un riesgo aumentado de complicaciones pulmonares. Los procedimientos quirúrgicos de la parte superior del abdomen y el tórax presentan el riesgo más alto de compromiso funcional pulmonar. En pacientes en quienes el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1) es mayor de 2 litros el riesgo de complicación pulmonar es reducido. Un FEV_1 menor de 1 litro se asocia con un riesgo significativamente mayor de complicaciones pulmonares. La interrupción del consumo de tabaco 3 meses antes de la operación puede reducir de

manera significativa el riesgo de complicaciones pulmonares.

En el caso de pacientes con IRC y diabetes mellitus (DM) es importante el control óptimo de la gluecemia (en promedio <200 mg/dL) antes de la operación. El riesgo de complicaciones infecciosas aumenta cuando el nivel promedio de glucemia es mayor de 300 mg/dL. Los pacientes con IRC y diabetes que reciben hipoglucemiantes orales requieren un monitoreo cuidadoso dado que la hipoglucemia asociada con sepsis o desnutrición puede aumentar significativamente las tasas de morbilidad y mortalidad.

Se recomienda evitar toda intervención quirúrgica programada en pacientes con IRC-ERT y un estado de desnutrición. En este grupo de pacientes la desnutrición se define por un nivel sérico de albúmina menor de 3,5 g/dL, un nivel sérico de prealbúmina menor de 30 mg/dL, un aumento del nivel de nitrógeno proteico o un índice catabólico por debajo de 0,8 g/kg/día y un puntaje subjetivo de evaluación nutricional global menor de 5. En estos casos deben administrarse suplementos nutricionales antes de la operación para mejorar el estado nutricional basal. En el caso de pacientes anoréxicos debe interrumpirse el uso de los fármacos potencialmente responsables de la anorexia y considerarse la posibilidad de un tratamiento con agentes farmacológicos que estimulen el apetito (p. ej., acetato de megestrol).

En los pacientes con IRC-ERT es importante una vigilancia estricta de la dosificación de los fármacos para evitar efectos tóxicos reversibles e irreversibles. En este grupo de pacientes es esencial evitar la administración de fármacos capaces de acelerar la pérdida de la FRR. El riesgo de efectos adversos puede relacionarse con el grado de función renal residual del paciente. Las toxinas urémicas pueden regular la actividad de las enzimas del citocromo P450, reducir la filtración glomerular de fármacos y alterar la secreción tubular. Las estrategias terapéuticas de alto riesgo en pacientes con IRC-ERET incluyen inhibidores de la ECA, agentes de contraste radiográficos, depleción del volumen, AINE, inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (Cox-2)y aminoglucósidos.

Manejo conservador y cuidados antes de la instalación de la enfermedad renal terminal. Prevención de complicaciones urémicas

Un enfoque amplio de los cuidados renales comienza con la detección temprana de la insuficiencia renal seguida de la instauración de intervenciones destinadas a retardar la progresión de la disfunción renal, prevenir complicaciones urémicas, modificar las condiciones mórbidas asociadas y preparar a los pacientes para la TRR. La figura 8-10 ilustra los componentes de un programa de manejo óptimo de la enfermedad (Pereira, 2000).

Diversos ensayos clínicos han sugerido la importancia del control de la presión arterial para aminorar la velocidad de progresión de la enfermedad parenquimatosa renal. La sexta publicación del Joint National Committee (1997) para la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial resumió las recomendaciones para la administración de fármacos antihipertensivos vigentes en la actualidad. **Se cuenta con una amplia gama de agentes antihipertensivos para lograr un óptimo control de la presión arterial (<120/80 mm Hg). En la mayoría de los pacientes con IRC es necesario administrar varios fármacos antihipertensivos.** Los pacientes con hipertensión e insuficiencia renal temprana deben ser tratados con inhibidores de la ECA salvo que este enfoque se encuentre específicamente contraindicado. En pacientes con un nivel sérico de creatinina mayor de 3 mg/dL (265,2 mmol/L), los inhibidores de la ECA pueden interferir con el mecanismo de autorregulación hemodinámica intrarrenal normal e incrementar el riesgo de IRA e IRC. La disminución de la secreción de aldosterona y la disfunción renal asociada con los inhibidores de la ECA puede conducir a hiperpotasemia. En pacientes con ERT tratados con diálisis en forma regular los inhibidores de la ECA tienen un riesgo menor y este tratamiento está indicado después de un infarto de miocardio a fin de prevenir una insuficiencia cardíaca posterior y reducir las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas con ella.

La IRC se asocia con los factores de riesgo ateroscleróticos tradicionales. La presencia de un nivel bajo de lipoproteínas de alta densidad y un nivel alto de homocisteína, lipoproteínas de baja densidad y lipoproteína (a) definen a un paciente con riesgo elevado de eventos cardiovasculares y justifica un tratamiento destinado a reducir el nivel de lípidos. Un metaanálisis en el que se comparó la eficacia de los distintos enfoques antilipidémicos en pacientes tratados con DP, HD y trasplante renal mostró la eficacia de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (Massy y Kasiske, 1996). Tanto las estatinas como los derivados del ácido fíbrico han demostrado ser eficaces, aunque las diferencias de la respuesta individual requieren un monitoreo periódico de los niveles lipídicos en ayunas y pruebas funcionales hepáticas. El objetivo primario consiste en reducir el nivel sérico de colesterol LDL a menos de 100 mg/dL y el nivel de triglicéridos a menos de 200 mg/dL.

La prevención de complicaciones sintomáticas relacionadas con la IRC requiere la evaluación de diversos sistemas orgánicos y el tratamiento de los trastornos asociados. La desnutrición es un problema importante en los pacientes con IRC. El USRDS comunicó una prevalencia de hipoalbuminemia del 50% entre pacientes que comenzaron a recibir un tratamiento con diálisis en los Estados Unidos entre 1986 y 1987. El nivel sérico de albúmina se encontraba por debajo del límite inferior normal en un 60% de estos pacientes y era menor de 3,5 mg/dL en un 67% de los pacientes que comenzaron un tratamiento con diálisis entre 1995 y 1997 en los Estados Unidos. En la práctica clínica se utiliza una diversidad de indicadores nutricionales para evaluar el estado de la nutrición en pacientes con IRC. El estado nutricional puede evaluarse mediante la determinación del equivalente proteico del nitrógeno proteico basada en la cinética de la urea, la estimación del tamaño y la composición corporales (masa adiposa, masa libre de grasa, masa corporal magra), la evaluación global subjetiva y la determinación de una variedad de marcadores bioquímicos. Datos derivados del estudio MDRD indican que la progresión de la

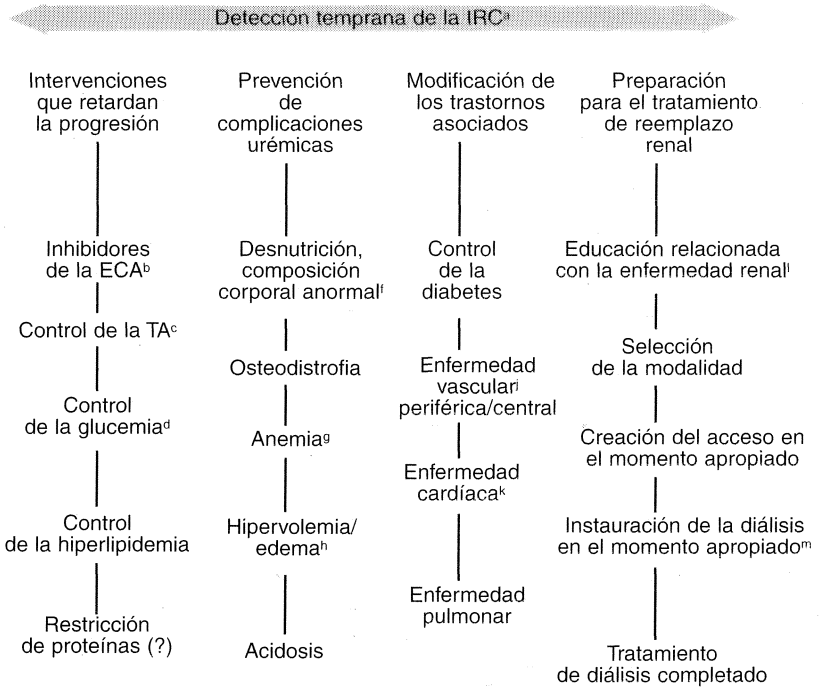


Fig. 8-10. Optimización de los cuidados en pacientes con enfermedad renal. [a]Screening para detectar pacientes de alto riesgo; creatinina sérica (S_{Cr}) > 1,2 mg/dL. [b]A veces se requieren dosis más altas de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) (o bloqueantes de los receptores para la angiotensina I) que las necesarias para reducir la presión arterial. [c]Control de la presión arterial: fijar el nivel deseado de presión arterial (TA): presión arterial media ≤92 mm Hg. [d]Fijar los valores deseados en pacientes diabéticos: hemoglobina A_{1c} (HbA_1) <7%, glucosa en ayunas 80.120 mg/dL; glucosa antes de acostarse 100-140 mg/dL. [e]Restricción proteica, 0,67 g/kg/día con interconsulta nutricional y determinaciones objetivas para evitar una desnutrición. [f]Los parámetros deben incluir el nivel sérico de albúmina más la evaluación global subjetiva (EGS), determinaciones antropométricas o determinaciones de la masa corporal magra (masa corporal libre de grasa). [g]Fijar el objetivo del tratamiento de la enfermedad renal en estadio preterminal en un hematócrito ≥30% y en pacientes con ERET establecida un Hct entre el 30 y el 36%. [h]El equilibrio del volumen efectivo es esencial para evitar la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), celulitis o pérdida de una extremidad; cuando hay exceso de ingresos puede estar indicada la instauración temprana de la diálisis. [i]Evitar el desarrollo de neuropatía, trastornos de los pies, ceguera. [j]La presencia de enfermedad vascular periférica aumenta el riesgo de enfermedad de la arteria coronaria; evaluar el flujo vascular periférico. [k]Examen ecocardiográfico para evaluar una posible hipertrofia ventricular izquierda (HVI); examen ecocardiográfico de esfuerzo con dobutamina para evaluar la posibilidad de isquemia; screening en pacientes de alto riesgo. [l]Derivar para información educativa cuando el clearence de creatinina (CrCl) disminuye por debajo de 25 mL/minuto; derivación a nefrología para una evaluación pormenorizada. [m]Instaurar diálisis en presencia de una relación KT_r/V <2 con signos de desnutrición. (Adaptado de Pereira BJ: Optimization of pre-ESRD care: The key to improved dialysis outcomes. Kidney Int 2000; 57:351-365. Utilizado con autorización.)

insuficiencia renal de un IFG de 25 a 55 mL/minuto a un IFG de 13 a 25 mL/minuto se asocia con el agravamiento del déficit nutricional. El nivel sérico de albúmina no siempre se correlaciona con otros marcadores del estado nutricional (aparición de nitrógeno proteico normalizada, pliegue cutáneo del bíceps, nivel urinario de creatinina). La ingestión de proteínas, la excreción de creatinina y los niveles séricos de transferrina, bicarbonato y colesterol se correlacionan bien con el grado de disfunción renal (Ikizler y col., 1995). Además, a medida que el paciente con IRC deviene más acidótico, aumenta el índice de catabolismo proteico, lo que contribuye a la desnutrición.

El nivel sérico de albúmina, la evaluación global subjetiva y la estimación de la masa corporal magra basada en la excreción de creatinina permiten predecir la supervivencia en el paciente con ERET tratado con diálisis. Los pacientes con una masa corporal magra que equivale a menos del 63% de la composición corporal total tienen tasas de supervivencia mucho menores que la de pacientes con un porcentaje de masa corporal magra más alto. Los signos que anuncian la instalación de desnutrición en el paciente con IRC incluyen pérdida de peso persistente (5 a 10%), pérdida de masa muscular, pérdida de tejido adiposo subcutáneo, valor de nitrógeno proteico normalizado inferior a 0,8 g/kg/día o descenso de este parámetro mayor del 10%, ingesta calórica menor de 30 kcal/kg/día y descenso de la excreción de creatinina mayor del 10%. Si bien los resultados del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante e IGF-1 recombinante son promisorios, no se cuenta con estudios en el largo plazo.

En los pacientes diabéticos con enfermedad renal es posible prolongar el intervalo libre de enfermedad mediante la optimización del control de la diabetes, el examen anual de la retina y el monitoreo vigilante de las extremidades distales para la detección de neuropatías e insuficiencia vascular. Los objetivos del control de la diabetes deben ser un nivel de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) menor del 7%, un nivel sérico preprandial de glucosa de 80 a 120 mg/dL y un nivel sérico de

glucosa antes de acostarse por las noches de 100 a 140 mg/dL.

Una IRC asociada con una FRR menor de 60 mL/minuto se asocia en ocasiones con alteraciones del metabolismo óseo. Los pacientes de mayor riesgo son los niños con una IRC de larga duración, los pacientes con enfermedad tubulointersticial y los pacientes con IRC y síndrome nefrótico. Hamdy y col. (1995) efectuaron biopsias óseas en 176 pacientes con IRC asintomáticos. En los pacientes con un clearance de creatinina de 15 a 50 mL/minuto se observó una alta frecuencia de lesiones osteodistróficas. La alteración más frecuente fue representada por la clásica lesión de la osteítis fibrosa quística, presente en un 56% de los casos; la ausencia de lesiones óseas se documentó solo en un 25% de los pacientes. En pacientes con IRC la administración de suplementos de calcitriol sería inocua y eficaz. A medida que la IRC progresa se debe determinar el nivel sérico de hormona paratiroidea cada 6 meses. Un aumento de este parámetro por arriba de tres veces el valor normal es indicación para instaurar un tratamiento. El desarrollo de hipercalcemia es indicación para reducir la dosis de calcitriol o interrumpir por completo el tratamiento con este compuesto. En pacientes con hipertiroidismo e hipercalcemia puede considerarse la administración de agentes alternativos que induzcan una hipercalcemia de menor magnitud, como el doxercalciferol y el paricalcitol.

El nivel sérico de eritropoyetina disminuye cuando la depuración de creatinina desciende por debajo de 35 mL/minuto. Hakim y Lazarus (1988) documentaron niveles de hematócrito menores del 30% cuando el nivel sérico de creatinina era mayor de 5 mg/dL. En presencia de una anemia más severa que la esperada debe considerarse la posibilidad de hemorragia digestiva, hemólisis o deficiencia de ácido fólico o vitamina B_{12}. Es posible que en los pacientes con IRC la absorción de hierro sea subóptima, si bien este defecto rara vez es suficiente para provocar una deficiencia de hierro por sí solo. En los pacientes con IRC la deficiencia de hierro casi siempre se debe a una pérdida crónica de sangre oculta. La administración de eritropoyetina recombinante humana (rHu-EPO) probablemente sea más beneficiosa en el paciente con IRC asintomático con un hematócrito menor del 30%. Antes de instaurar un tratamiento con rHu-EPO se deben evaluar los depósitos de hierro mediante la determinación del nivel sérico de ferritina y la saturación de la transferrina. Es posible que estos pacientes toleren mejor el hierro por vía IV que el hierro oral. El tratamiento con rHu-EPO puede comenzar con dosis de 4.000 unidades por semana por vía subcutánea. **El objetivo del tratamiento consiste en alcanzar un hematócrito del 33 al 36% a una velocidad de aproximadamente un 2% mensual. En alrededor del 23,5% de los pacientes tratados con rHu-EPO se observa la instalación de hipertensión o el agravamiento de una hipertensión preexistente** (Eschbach y col., 1987). **No obstante, el tratamiento con rHu-EPO no se ha acompañado de una aceleración de la velocidad de progresión de la IRC.**

El tratamiento de los trastornos asociados concurrentes es esencial para prolongar la supervivencia de los pacientes con IRC y ERET. Las tasas de mortalidad debida a enfermedad cardiovascular son 10 a 20 veces mayores en los pacientes con IRC tratados con diálisis que en la población general. Las causas cardiovasculares son responsables de casi la mitad de las muertes entre los pacientes con ERET. La presencia de una enfermedad cardiovascular clínicamente manifiesta en el momento de instauración del TRR es un factor altamente predictivo de morbilidad y mortalidad ulteriores. La enfermedad cardiovascular se instala en una fase temprana de la IRC. En los pacientes con una depuración de creatinina menor de 25 a 30 mL/minuto, la prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda es del 38 al 45%, frente a una tasa de prevalencia del 16 al 31% entre pacientes con un nivel alto de FRR.

En los pacientes con insuficiencia renal y enfermedad cardiovascular (sobre todo en pacientes de alto riesgo) son valiosas las pruebas no invasivas. La precisión de los estudios diagnósticos por imágenes de perfusión es menor que en los pacientes sin insuficiencia renal. La ecocardiografía con dobutamina manifestó una sensibilidad del 96% y una de especificidad del 86% y se considera el estudio de screening preferido para la detección de enfermedad de la arteria coronaria en pacientes con IRC-ERET. Dado que los pacientes jóvenes tratados con HD crónica presentan depósitos significativos de calcio en el lecho vascular coronario algunos autores han propuesto la utilización de la TC con haz de electrones como prueba de screening para la detección de enfermedad coronaria. Hasta el momento se cuenta con escasos estudios que comparen la angiografía con la TC con haz de electrones y el papel desempeñado por este método como estudio de screening en pacientes con IRC o tratados con diálisis no se conoce con certeza.

Los pacientes con IRC-ERT corren un riesgo aumentado de infección broncopulmonar. Este aumento del riesgo se debe a numerosos factores, entre ellos depresión de los sistemas inmunes humoral y celular, reducción de la actividad de los macrófagos, aumento del volumen intersticial pulmonar en presencia de hipovolemia, alteración del gradiente PAO_2-PaO_2 y disminución de la ventilación de las bases pulmonares. Los enfoques destinados a prevenir las complicaciones pulmonares se basan en el tratamiento temprano de una infección pulmonar potencial, la prevención de una sobrecarga líquida y la administración de un tratamiento profiláctico a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En el momento en que la FRR disminuye por debajo de 25 mL/minuto/1,73 m² el paciente debe ser derivado a un servicio nefrológico según las pautas establecidas por la National Kidney Foundation. En este ámbito debe seleccionarse la modalidad terapéutica apropiada y establecerse el acceso oportuno a la diálisis. En el momento en que la relación K_t/V desciende por debajo de 2 y este hallazgo se acompañe de alteraciones de los índices nutricionales está indicada la instauración de la diálisis. La diálisis debe acompañarse del abandono de la restricción proteica aumentando la ingesta proteica (1 a 1,2 g/kg/día) y calórica. La administración de suplementos vitamínicos y nutricionales debe comenzar tan pronto como se detecten alteraciones nutricionales. La corrección de la acidosis metabólica mediante la administra-

ción de álcalis por vía oral contribuye a preservar los depósitos de proteínas en pacientes con IRC.

Si se tiene presente el amplio espectro de trastornos que se asocian con la IRC se torna evidente la necesidad de una intervención agresiva por parte de un equipo multidisciplinario a fin de mejorar el pronóstico, optimizar la utilización de los recursos disponibles y controlar el costo de los cuidados prolongados en este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

Agodoa L, Eknoyan C, Ingelfinger J, et al: Assessment of structure and function in progressive renal disease. Kidney Int Suppl 1997;63: S144-S150.

Alejandro VS, Nelson WJ Huie P, et al: Postischemic injury, delayed function and Na+/K(+)-ATPase distribution in the transplanted kidney. Kidney Int 1995;48:1308-1315.

Alkhunaizi AM, Schrier RW: Management of acute renal failure: New perspectives. Am J Kidney Dis 1996;28:315-328.

Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, et al: Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. N Engl J Med 1997;336:828-834.

Angeli P, Volpin R, Gerunda G, et al: Reversal of type I hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. Hepatology 1999;29:1690-1697.

Bellomo R Ronco C: Indications and criteria for initiating renal replacement therapy in the intensive care unit. Kidney Int Suppl 1998;66: S106-S109.

Bhathena DB, Julian BA, McMorrow RG, et al: Focal sclerosis of hypertrophied glomeruli in solitary functioning kidneys of humans. Am J Kidney Dis 1985;5:226-232.

Birkedal-Hansen H, Moore WG, Bodden MK, et al: Matrix metalloproteinases: A review. Crit Rev Oral Biol Med 1993;4:197-250.

Boton R, Gaviria M, Batlle DC: Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. Am J Kidney Dis 1987;10:329-345.

Brady HR, Brenner BM, Lieberthal W: Acute renal failure. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 1200-1252.

Brenner BM, Mackenzie HS: Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. Kidney Int Suppl 1997;63:S124-S127.

Brenner BM, Milford EL: Nephron underdosing: A programmed cause of chronic renal allograft failure. Am J Kidney Dis 1993;21:66-72.

Bronson D: Preoperative evaluation and management before major non-cardiac surgery. In Stoller J, Ahmad M, Longworth D (eds): Intensive Review of Internal Medicine, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp 74-81.

Brown DM, Provoost AP, Daly MJ, et al: Renal disease susceptibility and hypertension are under independent genetic control in the fawn-hooded rat. Nat Genet 1996;12:44-51.

Bruns FJ, Seddon P, Saul M, et al: The cost of caring for end-stage kidney disease patients: An analysis based on hospital financial transaction records. J Am Soc Nephrol 1998;9:884-890.

Burke TJ, Arnold PE, Schrier RW: Prevention of ischemic acute renal failure with impermeant solutes. Am J Physiol 1983; 244:F646-9.

Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al: Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. N Engl J Med 1999;341:1097-1105.

Campese VM: Neurogenic factors and hypertension in renal disease. Kidney Int 2000;57(Suppl 75):S2-S6.

Chertow GM, Johansen KL, Lew N, et al: Vintage. nutritional status, and survival in hemodialysis patients. Kidney Int 2000;57:1176-1181.

Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, et al: Preoperative renal risk stratification. Circulation 1997;95:878-884.

Chertow GM, Milford EL, Mackenzie HS, et al: Antigen-independent determinants of cadaveric kidney transplant failure. JAMA 1996;276: 1732-1736.

Conger JD: Interventions in clinical acute renal failure: What are the data? Am J Kidney Dis 1995;26:565-576.

Conger JD, FaLk SA, Hammond WS: Atrial natriuretic peptide and dopamine in established acute renal failure in the rat. Kidney Int 1991;40:21-28.

Cosentino F: Drugs for the prevention and treatment of acute renal failure. Cleve Clin J Med 1995;62:248-253.

Couchoud C, Pozet N, Labeeuw M, et al: Screening early renal failure: Cut-off values for serum creatinine as an indicator of renal impairment. Kidney Int 1999;55:1878-1884.

Craig JC, Irwig LM, Knight JF, et al: Does treatment of vesicoureteric reflux in childhood prevent end-stage renal disease attributable to reflux nephropathy? Pediatrics 2000.105:1236-1241.

Davis RF, Lappas DG, Kirklin JK, et al: Acute oliguria after cardiopulmonary bypass: Renal functional improvement with low-dose dopamine infusion. Crit Care Med 1982;10:852-856.

Dejani H, Eisen TD, Finkelstein FO: Revascularization of renal artery stenosis in patients with renal insufficiency. Am J Kidney Dis 2000;36:752-758.

Denton MD, Chertow GM, Brady HR: "Renal-dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: Scientific rationale, experimental studies and clinical trials. Kidney Int 1996;50:4-14.

Di Tullio MT, Casale F, Indolfi P, et al: Compensatory hypertrophy and progressive renal damage in children nephrectomized for Wilms' Tumor. Med Pediatr Oncol 1996;26:325-328.

DiBona GF: Hemodynamic support: Volume management and pharmacological cardiovascular support. Semin Nephrol 1994;14:33-40.

Dragun D, Haller H: Diapedesis of leukocytes: Antisense oligonucleotides for rescue. Exp Nephrol 1999;7:185-192.

Duke GJ, Briedis JH, Weaver RA: Renal support in critically ill patients: Low-dose dopamine or low-dose dobutamine? Crit Care Med 1994;22:1919-1925.

Eddy AA: Molecular insights into renal interstitial fibrosis [editorial]. J Am Soc Nephrol 1996;7:2495-2508.

Edelstein CL, Ling H, Schrier RW: The nature of renal cell injury. Kidney Int 1997;51:1341-1351.

Epstein M: Calcium antagonists and the kidney. Implications for renal protection. Am J Hypertens 1993;6:251S-259S.

Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, et al: Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. N Engl J Med 1987;316:73-78.

Evanson JA, Himmelfarb J, Wingard R, et al: Prescribed versus delivered dialysis un acute renal failure patients. Am J Kidney Dis 1998;32: 731-738.

Fine LG, Bandyopadhay D, Norman JT: Is there a common mechanism for the progression of different types of renal diseases other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia. Kidney Int 2000;57(Suppl 75):S22-S26.

Fine LG, Orphanides C, Norman JT: Progressive renal disease: The chronic hypoxia hypothesis. Kidney Int Suppl 1998;65:S74-S78.

Floege J, Ostendorf T, Janjic N: Aptamers: Novel tools for specific intervention studies [editorial]. Nephrol Dial Transplant 1999;14:1354-1357.

Fogo AB: Mesangial matrix modulation and glomerulosclerosis. Exp Nephrol 1999;7:147-159.

Fogo AB: Glomerular hypertension, abnormal glomerular growth, and progression of renal diseases. Kidney Int 2000;57(Suppl 75):S15-S21.

Gailit JO, Clark RA: Integrins. Adv Dermatol 1993;8:129-152.

Galla JH: Clinical practice guideline on shared decision-making in the appropriate initiation of and withdrawal from dialysis. The Renal Physicians Association and the American Society of Nephrology. J Am Soc Nephrol 2000; 11:1340-1342.

Garren PJ, Bass PS, Sandeman DD: Barker, Brenner, and babies–early environment and renal disease in adulthood. [editorial]. J Pathol 1994;173:299-300.

Gentilini P, Romanelli RG, La Villa G, et al: Effects of low-dose captopril on renal hemodynamics and function in patients with cirrhosis of the liver. Gastroenterology 1993;104:588-594.

Gines P, Arroyo V: Hepatorenal syndrome. J Am Soc Nephrol 1999;10: 1833-1839.

Girbes AR, Smit AJ: Use of dopamine in the ICU. Hope, hype, belief and facts. Clin Exp Hypertens 1997;19:191-199.

Gluck Z, Josen L, Weidmann P, et al: Cardiovascular and renal profile of acute peripheral dopamine 1-receptor agonism with fenoldopam. Hypertension 1987;10:43-54.

Golper TA: The rationale for improving outcomes on dialysis by actions prior to and at initiation. Nephrol News Issues 1998;12:14-16.

Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, et al: Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome–experience in 300 patients. Transplantation 1991;51:428-430.

Group G: Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Lancet 1997;349: 1857-1863.

Guevara M. Gines P, Fernández-Esparrach G, et al: Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of omipressin and plasma volume expansion. Hepatology 1998;27:35-41.

Gulberg V, Bilzer M, Gerbes AL: Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type I with ornipressin and dopamine. Hepatology 1999;30:870-875.

Gupta M, Bolton DM, Gupta PN, et al: Improved renal function following aggressive treatment of urolithiasis and concurrent mild to moderate renal insufficiency. J Urol 1994;152:1086-1090.

Hskim RM, Lazarus JM: Biochemical parameters in chronic renal failure. Am J Kidney Dis 1988;11:238-247.

Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN, et al: Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. BMJ 1995;310:358-363.

Hammerman MR: The growth hormone-insulin-like growth factor axis in kidney re-revisited. Nephrol Dial Transplant 1999;14:1853-1860.

Hanley MJ, Davidson K: Prior mannitol and furosemide infusion in a model of ischemic acute renal failure. Am J Physiol 1981;241:F556-F564.

Harris RC, Haralson MA, Badr KF: Continuous stretch-relaxation in culture alters rat mesangial cell morphology, growth characteristics, and metabolic activity. Lab Invest 1992;66:548-554.

Harvey JN, Worth DP, Brown J, et al: The effect of oral fenoldopam (SKF 82526-J), a peripheral dopamine receptor agonist, on blood pressure and renal function in normal man. Br J Clin Pharmacol 1985,19: 21-27.

Herget-Rosenthal S, Uppenkamp M, Beelen D, et al: Renal complications of high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation. Nephron 2000;84:136-141.

Hirschberg R, Kopple J, Lipsett P, et al: Multicenter clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor I in patients with acute renal failure. Kidney Int 1999;55:2423-2432.

Holland DC, Lam M: Predictors of hospitalization and death among predialysis patients: A retrospective cohort study. Nephrol Dial Transplant 2000;15:650-658.

Holt S, Coodier D, Marley R, et al: Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine. Lancet 1999;353:294-295.

HOPE Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet 2000;355:253-259.

Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, et al: Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. Kidney Int 1997;51:1908-1919.

Ikizler TA, Greene JH, Wingard RL, et al: Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 1995;6:1386-1391.

Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, et al: Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: A prospective study. Kidney Int 1999;55:1945-1951.

Jafar T, Schmidli M, Landa M, et al: The protective effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) on the progression of non-diabetic renal disease is mediated by factors in addition to their effect on lowering blood pressure and urine protein. J Am Soc Nephrol 1999;10:77A.

Jafri RA, Britton KE, Nimmon CC, et al: Technetium-99m MAG3, a comparison with iodine-123 and iodine-131 orthoiodohippurate, in patients with renal disorders. J Nucl Med 1988;29:147-158.

Jeffers BW, Estacio RO, Raynolds MV, et al: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus and its relationship with diabetic nephropathy. Kidney Int 1997; 52:473-477.

Joint National Committee: The sixth report of the committee on the prevention, detection, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997;137:2413-2446.

Kadieva VS, Friedman L, Margolius LP, et al: The effect of dopamine on graft function in patients undergoing renal transplantation. Anesth Analg 1993;76:362-365.

Keane WF: The role of lipids in renal disease: Future challenges. Kidney Int 2000;57(Suppl 75):S27-S31.

Kelly KJ, Williams WW Jr, Colvin RB, et al: Intercellular adhesion molecule-l-deficient mice are protected against ischemic renal injury. J Clin Invest 1996;97:1056-1063.

Kida H, Abe T, Tomosugi N, et al: Prediction of the long-term outcome in acute interstitial nephritis. Clin Nephrol 1984;22:55-60.

Kohan AD, Ammenakas NA, Fracchia JA: Indinavir urolithiasis: An emerging cause of renal colic in patients with human immunodeficiency virus. J Urol 1999;161:1765-1768.

Koppel MH, Coburn JW, Mims MM, et al: Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. N Engl J Med 1969;280:1367-1371.

Kshirsagar AV, Hogan SL, Mandelkehr L: Length of stay and costs for hospitalized hemodialysis patients: Nephrologist versus internists. J Am Soc Neph 2000; 11:1526- 1533.

Laberke HG, Bohle A: Acute interstitial nephritis: Correlations between clinical and morphological findings. Clin Nephrol 1980;14: 263-273.

Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, et al: Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. J Am Soc Nephrol 2000; 11:97-104.

Lee DY, Kim W, Kang SK, et al: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in patients with minimal-change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. Nephron 1997;77:471-473.

Lenz O, Elliot SI, Stetler-Stevenson WG: Matrix metalloproteinases in renal development and disease. J Am Soc Nephrol 2000;11:574-581.

Levey AS, Bosch IP, Lewis IB, et al: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Croup [see comments]. Ann Intern Med 1999;130:461-470.

Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI: The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis [see comments]. JAMA 1996;275:1489-1494.

Liano F, Pascual J: Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. Kidney Int 1996;50:811-818.

Lieberthal W: Biology of acute renal failure: Therapeutic implications. Kidney Int 1997;52:1102-1115.

Lieberthal W: Biology of ischemic and toxic renal tubular cell injury: Role of nitric oxide and the inflammatory response. Curr Opin Nephrol Hypertens 1998;7:289-295.

Locatelli F, Del Vecchio L, Andrulli S, et al:. The role of underlying nephropathy in the progression of renal disease. Kidney Int 2000; 57(Suppl 75):S49-S55.

Locatelli F, Marcelli D, Comelli M, et al: Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure. Northern Italian Cooperative Study Group. Nephrol Dial Transplant 1996; 11:461-467.

Lopes AA, Port FK: The low birth weight hypothesis as a plausible explanation for the black/white differences in hypertension, non-insulin-dependent diabetes, and end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 1995;25:350-366.

Mackenzie HS, Ots M, Ziai F, et al: Angiotensin receptor antagonists in experimental models of chronic renal failure. Kidney Int 2000;52: S140-S143.

Marre M, Jeunemaitre X, Gallois Y, et al: Contribution of genetic polymorphism in the renin-angiotensin system to the development of renal complications in insulin-dependent diabetes: Genetique de la Nephropathie Diabetique (GENEDIAB) study group. J Clin Invest 1997;99:1585-2595.

Martin PY, Gines P, Schrier RW: Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. N Engl J Med 1998;339:533-541.

Marwick TH, Lauer MS, Lobo A, et al: Use of dobutamine echocardiography for cardiac risk stratification of patients with chronic renal failure. J Intern Med 1998;244:155-161.

Maschio G, Alberti D, Janin G, et al: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Convening-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. N Engl J Med 1996;334: 939-945.

Massy ZA, Kasiske BL: Hyperlipidemia and its management in renal disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 1996;5:141-146.
Mehrotra R, Nolph KD: Treatment of advanced renal failure: Low-protein diets or timely initiation of dialysis? Kidney Int 2000;58:1381-1388.
Meier-Kriesche HU, Pon FK, Ojo AO, et al: Effect of waiting time on renal transplant outcome. Kidney Int 2000;58:1311-1317.
Memoli B, Libetta C, Conte G, et al: Loop diuretics and renal vasodilators in acute renal failure. Nephrol Dial Transplant 1994;9:168-171.
Meyer TW, Rennke HG: Progressive glomerular injury after limited renal infarction in the rat. Am J Physiol 1988;254:F856-F862.
Michel DM, Kelly CI: Acute interstitial nephritis. J Am Soc Nephrol 1998;9:506-515.
Miller SB, Manin DR, Kissane J, et al: Insulin-like growth factor I accelerates recovery from ischemic acute tubular necrosis in the rat. Proc Natl Acad Sci U S A 1992;89:11,876-11,880.
Mitch WE: Dietary therapy in uremia: The impact on nutrition and progressive renal failure. Kidney Int 2000;57(Suppl 75):S38-S43.
Mitch WE, Walser M, Buffington GA, et al: A simple method of estimating progression of chronic renal failure. Lancet 1976;2:1326-1328.
Molitoris BA: Ischemia-induced loss of epithelial polarity: Potential role of the actin cytoskeleton. Am J Physiol 1991;260:F769-F778.
Myers BD, Miller DC, Mehigan IT, et al: Nature of the renal injury following total renal ischemia in man. J Clin Invest 1984;73:329-341.
Myers BD, Moran SM: Hemodynamically mediated acute renal failure. N Engl J Med 1986;314:97-105.
Nakamoto M, Shapiro JI, Shanley PF, et al: In vitro and in vivo protective effect of atriopeptin III on ischemic acute renal failure. J Clin Invest 1987;80:698-705.
National Institutes of Health: United States Renal Data System (USRDS) Annual Data Report. Bethesda, Md, National Institute of Diabetes and Digestive Diseases.
Neilson EG: Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. (Clinical Conference.) Kidney Int 1989;35:1257-1270.
NIH Consensus Statement: Morbidity and monality of dialysis. Ann Intern Med 1994;121:62-70.
Noiri E, Gailit J, Sheth D, et al: Cyclic RGD peptides ameliorate ischemic acute renal failure in rats. Kidney Int 1994;46:1050-1058.
Nolan CR, Anderson RJ: Hospital-acquired acute renal failure. J Am Soc Nephrol 1998;9:710-718.
Nolan CRD, Anger MS, Kelleher SP: Eosinophiluria–a new method of detection and definition of the clinical spectrum. N Engl J Med 1986;315:1516-1519.
Novick AC: Renal hypothemmia: In vivo and ex vivo. Urol Clin North Am 1983;10:637-644.
Novick AC, Gephardt G, Guz B, et al: Long-term follow-up after panial removal of a solitary kidney. N Engl J Med 1991;325:1058-1062.
Nyengaard JR, Bendtsen TF: Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in nommal man. Anat Rec 1992; 232:194-201.
Obrador GT, Arora P, Kausz AT, et al: Level of renal function at the initiation of dialysis in the US end-stage renal disease population. Kidney Int 1999;56:2227-2235.
Oldrizzi L, Rugiu C, De Biase V, et al: The place of hypertension among the risk factors for renal function in chronic renal failure. Am J Kidney Dis 1993;21:119-123.
Olin J: Role of duplex ultrasonography in screening for significant renal artery disease. Urol Clin North Am 1994;21:215-226.
Olyaei AJ, deMattos AM, Bennett WM: Renal toxicity of protease inhibitors. Curr Opin Nephrol Hypertens 2000;9:473-476.
Onize A: Apoptotic regulatory proteins in renal injury. Kidney Int 2000;58:467-485.
Ouellette AJ, Malt RA, Sukhatme VP, et al: Expression of two "immediate early" genes, Egr-1 and c-fos, in response to renal ischemia and during compensatory renal hypertrophy in mice. J Clin Invest 1990; 85:766-771.
Owen WJ, Robens J, Alexander S, et al: National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. Am J Kidney Dis 1997;30(Suppl 2):S15-S66.
Paganini E, Tapolyai M, Goormastic M, et al: Establishing a dialysis therapy/patient outcome link in intensive care unit acute dialysis for patients with acute renal failure. Am J Kidney Dis 1996;28:S81-S89.
Parker S, Carlon GC, Isaacs M, et al: Dopamine administration in oliguria and oliguric renal failure. Crit Care Med 1981;9:630-632.
Pereira BJ: Optimization of pre-ESRD care: The key to improved dialysis outcomes [clinical conference]. Kidney Int 2000;57:351-365.
Pesce C: Glomerular number and size: Facts and artefacts. Anat Rec 1998;251 :66-71.
Ponticelli C: Progression of renal damage in chronic rejection. Kidney Int 2000;57(Suppl 75):S62-S70.
Pon FK: Morbidity and monality in diaiysis patients. Kidney Int 1994;46:1728-1737.
Pritchard S: Comorbidities and their impact on outcome in patients with end-stage renal disease. Kidney Int 2000;57:S100-S104.
Rabito C: Non-invasive, Real-Time Monitoring of Glomerular Filtration Rate. Tenth International Symposium on Radionuclides in Nephrourology, Copenhagen, FADL, 1998.
Racusen LC, Fivush BA, Li YL, et al: Dissociation of tubular cell detachment and tubular cell death in clinical and experimenta "acute tubular necrosis." Lab Invest 1991;64:546-556.
Rahman SN, Kim GE, Mathew AS, et al: Effects of atrial natriuretic peptide in clinical acute renal failure. Kidney Int 1994;45:1731-1738.
Ritz E, Schomig M, Wagner J: Counteracting progression of renal disease: A look into the future. Kidney Int 2000;57(Suppl 75):S71-S76.
Rocco MV, Soucie lM, Reboussin DM, et al: Risk factors for hospital utilization in chronic dialysis patients. Southeastern Kidney Council (Network 6). J Am Soc Nephrol 1996;7:889-896.
Ross S, Dong E, Gordon M, et al: Meta-analysis of outcomes studies in end-stage renal disease. Kidney Int 2000;57:S28-S38.
Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al: Nepbrotoicity of ionic and onionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. Kidney Int 1995;47:254-261.
Sandberg J, Tyden G, Groth CG: Low-dose dopamine infusion following cadaveric renal transplantation: No effcct on the incidence of ATN. Transplant Proc 1992;24:357.
Sarnak MJ, Jaber BL: Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. Kidney Int 2000;58: 1758-1764.
Schena FP, Strippoli GF, Wankelmuth P: Renal growth factors: Past, present and future. Am J Nephrol 1999;19:308-312.
Schrier RW, Arnold PE, Gordon JA, et al: Protection of mitochondrial function by mannitol in ischemic acute renal failure. Am J Physiol 1984;247:F365-F369.
Schwarz A, Krause PH, Kuzendorf U: The outcome of acute interstitial nephritis: Risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. Clin Nephrol 2000;54:179.
Sehgal AR: Outcomes of renal replacement therapy among blacks and women. Am J Kidney Dis 2000;35:S148-S152.
Seki S, Yoshida H, Momoki Y, et al: Impaired pulmonary oxygenation of diabetic origin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Cardiovasc Surg 1993;1:72-78.
Seri I: Cardiovascular, renal, and endocrine actions of dopamine in neonates and children [see comments]. J Pediatr 1995;126:333-344.
Shaw SG, Weidmann P, Hodler J, et al: Atrial natriuretic peptide protects against acute ischemic renal failure in the rat. J Clin Invest 1987;80:1232-1237.
Shilliday I, Allison ME: Diuretics in acute renal failure. Ren Fail 1994 16:3-17.
Siegel NJ, Glazier WB, Chaudry IH, et al: Enhanced recovery from acute renal failure by the postischemic infusion of adenine nucleotides and magnesium chloride in rats. Kidney Int 1980;17:338-349.
Solomon R, Werner C, Mann D, et al: Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents [see comments]. N Engl J Med 1994;331:1416-1420.
Somerville CA, Chmiel R, Niall JF, et al: Non-dilated urinary tract obstruction. Med J Aust 1992;156:721-723.
Taylor A: Radionuclide renography: A personal approach. Semin Nucl Med 1999;29:102-127.
Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, et al: Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. N Engl J Med 2000;343:180-184.
Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV: Acute renal failure. N Engl J Med 1996;334:1448-1460.
Thamer M, Ray NF, Fehrenbach SN, et al: Relative risk and economic consequences of inpatient care among patients with renal failure. J Am Soc Nephrol 1996;7:751-762.
Toto RD, Mitchell HC, Lee HC, et al: Reversible renal insufficiency due to angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive nephrosclerosis. Ann Intern Med 1991; 115:513-519.

Van Biesen W, Vanholder RC, Veys N, et al: An evaluation of an integrative care approach for end-stage renal disease patients. J Am Soc Nephrol 2000; 11:116-125.

Vijayan A, Miller SB: Acute renal failure: Prevention and nondialytic therapy. Semin Nephrol 1998;18:523-532.

Vonesh E, Schaubel D, Hoa W, et al: Statistical methods for comparing mortality among ESRD patients: Examples of regional/international variations. Kidney Int 2000;57:S19-S27.

Weimar W, Geerlings W, Bijnen AB, et al: A controlled study on the effect of mannitol on immediate renal function after cadaver donor kidney transplantation. Transplantation 1983,35:99-101.

Whelton A: Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Physiologic foundations and clinical implications. Am J Med 1999; 106:13S-24S.

Witzgall R, Brown D, Schwarz C, et al: Localization of proliferating cell nuclear antigen, vimentin, c-Fos, and clusterin in the postischemic kidney. Evidence for a heterogenous genetic response among nephron segments, and a large pool of mitotically active and dedifferentiated cells. J Clin Invest 1994;93:2175-2188.

Wood BC, Shamma JN, Gemmann DR, et al: Gallium citrate Ga 67 imaging in noninfectious interstitial nephritis. Arch Intern Med 1978; 138:1665-1666.

Young E: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): An international hemodialysis study. Kidney Int 2000;57: S74-S81.

Zidek V, Musilova A, Vorlieek J, et al: Quantitative trait loci for compensatory renal hypertrophy in the mouse. Biochem Biophys Res Commun 1998;248:473-475.

9
PRINCIPIOS BÁSICOS DE INMUNOLOGÍA EN UROLOGÍA

Stuart M. Flechner, James H. Finke
y Robert L. Fairchild

Inmunidad innata y adquirida

Fagocitosis

Complemento

Órganos y tejidos linfoides

Poblaciones celulares que participan en la respuesta inmune
- Linfocitos
- Granulocitos
- Monocitos y macrófagos
- Células presentadoras de antígenos
- Células endoteliales vasculares
- Anticuerpos

Activación de la superficie celular
- Complejo mayor de histocompatibilidad
- Receptor de la célula T
- Presentación de antígenos
- La activación de las células T requiere dos señales
- Reconocimiento de aloantígenos
- Activación de las células B

Transducción de la señal
- Transmisión de la señal del receptor de la célula T, acontecimientos proximales
- Activación del calcio y la proteincinasa C intracelulares
- Vía Ras
- Transmisión de la señal en la célula B
- Vía de transmisión de la señal Jak/STAT

Activación de la célula T y función efectora
- Expansión clonal de células T específicas
- Producción de citocinas
- Citólisis de células blanco
- Células de memoria

Apoptosis. Muerte celular programada
- Vía del receptor de muerte
- Vía mitocondrial
- Regulación de la apoptosis por NFκB

Tolerancia del linfocito
- Tolerancia central
- Tolerancia periférica
- Anergia clonal
- Células T reguladoras

Moléculas de adhesión y tráfico de linfocitos
- Tráfico de células T vírgenes
- La activación de las células T induce la expresión regulada en más de la molécula de adhesión
- La activación induce la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales
- Interacciones entre la célula T y la célula endotelial

Quimiocinas y reclutamiento de leucocitos

Inmunología tumoral
- Papel de las células T
- Antígenos tumorales
- Papel de la inmunidad innata
- Mecanismos de evasión del tumor al sistema inmune
- Mecanismos de escape del tumor
- Inducción de la apoptosis en las células T por acción del tumor
- Inmunoterapia
- Vacunas contra el cáncer

Inmunidad contra las infecciones
- Infecciones bacterianas
- Inflamación crónica
- Infecciones virales
- Inmunidad pasiva y adquirida

Inmunología del sistema reproductor masculino
- Barrera hematotesticular
- Anticuerpos antiespermatozoides

El sistema inmune es esencial para el mantenimiento de la salud y para combatir las enfermedades que se originan tanto a partir de agentes internos como externos. En los trastornos urológicos, como el desarrollo y la progresión del cáncer urológico, las infecciones urinarias, el rechazo de órganos trasplantados, la transfusión de derivados de la sangre y las anormalidades de la reproducción masculina están implicados diversos mecanismos inmunes. La respuesta inmune, inicialmente catalogada gracias a una cuidadosa observación, en la actualidad ha sido rastreada y estudiada hasta las poblaciones celulares individuales, sus productos de secreción y de membrana, y la maquinaria intracelular muy necesaria para revelar estas respuestas. Esto fue posible por los rápidos adelantos surgidos de la inmunología molecular, entre los que se incluyen el desarrollo de anticuerpos monoclonales, las técnicas de genes recombinantes, la posibilidad de colocar genes dentro de un animal (transfección) o eliminarlos de ellos (noqueo), y la capacidad de clonar poblaciones celulares. No obstante, la respuesta inmune se identifica por sus características singulares que ayudan a explicar su utilidad y adaptabilidad contra muchos invasores externos diferentes. **Estas características son: 1) capacidad de identificar lo propio de lo que no lo es, 2) especificidad, 3) memoria y 4) rápida amplificación.**

INMUNIDAD INNATA Y ADQUIRIDA

Lo que caracterizamos como sistema inmune describe la interacción entre dos respuestas biológicas separadas: las **innatas** y las **adquiridas**. Las respuestas innatas son constitucionales y no mejoran con el contacto repetido con el mismo agente agresor (Hoffman y col., 1999). **Los mecanismos de defensa innatos representan las barreras inespecíficas contra los invasores, que se basan sobre todo en las barreras físicas, las células fagocíticas, las células natural killer (NK), el complemento, las proteínas de fase aguda, la lisozima y los interferones.** La primera línea defensiva del cuerpo implica las barreras mecánicas, químicas y biológicas que están por fuera de la membrana basal de la piel y las membranas mucosas de los aparatos respiratorio, digestivo y urinario. Los pelos y las cilias actúan como filtros y eliminan los microorganismos. La micción intensa y periódica del tracto urinario ayuda a limitar el ascenso bacteriano a los riñones. Las respuestas adquiridas en forma específica son resultado de la exposición repetida a un invasor y dependen sobre todo de las grandes poblaciones de linfocitos, cada una con su propia especificidad para un invasor. **Además, la expansión clonal de las poblaciones linfocitarias específicas después del primer contacto con una molécula extraña confiere memoria y capacidad de producir una respuesta más vigorosa con la exposición posterior a la misma molécula extraña.** A menudo hay varios puntos de interacción entre los mecanismos innatos y los adquiridos que producen una respuesta que es mayor que la suma de sus partes.

FAGOCITOSIS

La fagocitosis es una respuesta innata inespecífica de neutrófilos y macrófagos circulantes que ingieren los microorganismos de manera activa y segregan toxinas antimicrobianas. La fagocitosis también incluye células reticuloendoteliales como las células de Kupffer en el hígado y los macrófagos alveolares bronquiales. Este proceso está muy incrementado en gran parte por las proteínas del complemento (C3b) y las inmunoglobulinas que se unen a los microorganismos y actúan como opsoninas para atraer estas células fagocíticas por medio de los receptores de superficie. El macrófago emite seudópodos sobre el microorganismo opsonizado, que se internaliza en una vacuola fagocítica que se fusiona con una lisosómica. Esta vacuola de fusión produce la degradación del microorganismo o de la partícula a medida que se liberan las enzimas digestivas. La destrucción está mediada por los intermediarios reactivos del oxígeno y el peróxido de hidrógeno (Aderem y Underhill, 1999).

COMPLEMENTO

Un componente fundamental de la inmunidad innata es el conjunto de alrededor de 20 proteínas solubles denominado *complemento*. Una vez activado, el complemento puede causar la lisis de las bacterias o los virus en forma directa, y algunos de sus componentes son importantes en la regulación de la respuesta inmune (Carroll, 1998). **La activación del complemento produce un fenómeno en cascada donde el producto de una reacción es la enzima catalizadora del siguiente.** Cada componente se describe por la letra "C" y un número, que refleja más la secuencia de su descubrimiento que su secuencia de acción. Los componentes clivados se denominan *a* y *b*. El componente más crítico es C3, que tiene un peso molecular de alrededor de 195 kD. Una vez que se produce la interacción entre las proteínas del complemento y una sustancia blanco, se activa una C3 convertasa que cliva el C3 en las fracciones C3a y C3b (fig. 9-1). El C3b unido al blanco se convierte en un componente de la convertasa para C5. La unión de C5b con C6 a C9 genera el complejo de ataque de membrana, que se asocia con la bicapa lipídica de la célula blanco. El complejo de ataque de membrana produce lesiones de la membrana celular que permiten la pérdida de potasio y el ingreso de sal y agua, lo que conduce a la lisis hipotónica.

No todo el C3b producido se transforma en un componente de la convertasa de C5. Parte se une de manera directa con la membrana celular y actúa como una **opsonina** para los fagocitos, como los neutrófilos y los macrófagos que tienen receptores para C3b. Además, las fracciones C3a y C5a actúan como **anafilotoxinas** poderosas que producen la desgranulación de los mastocitos con liberación de histamina que incrementa la permeabilidad vascular y la contracción del músculo liso. La fracción C5a también tiene efecto quimiotáctico sobre los neutrófilos y los macrófagos.

Numerosas sustancias pueden activar el sistema del complemento, que tiene dos vías de activación. **La *vía clásica* es un mecanismo para activar C3 por medio de las proteínas del suero C1, C4 y C2. El proceso se inicia cuando un complejo antígeno-anticuerpo fija el primer componente C1q que da por resultado la cas-**

cada C1qrs,4,2,3,5,6,7,8,9 para producir la lisis. La fijación del complemento requiere una molécula de anticuerpo inmunoglobulina (Ig) M o varias IgG. **La vía alternativa no depende del anticuerpo y no requiere C1,C4,C2 para comenzar el proceso.** Depende de los productos bacterianos como la endotoxina y los polisacáridos microbianos, así como una globulina del suero denominada **properdina** que activa C3 de manera directa. Se forma una C3 convertasa alternativa que activa la secuencia que conduce a la lisis celular. El sistema del complemento está regulado por inhibidores endógenos, que protegen al huésped de una activación continua. Estas proteínas reguladoras del complemento, como el factor acelerador de la degeneración, la proteína cofactor de membrana (MCP), CD46 y CD59, son glucoproteínas que se encuentran en eritrocitos, plaquetas y neutrófilos, así como en células epiteliales de la mucosa y endoteliales seleccionadas. Actúan mediante la inactivación de las convertasas de C3 y C5. Es interesante destacar que el gen humano para el factor acelerador de la degeneración se transfectó a cerdos en un intento por controlar la activación del complemento durante un modelo de rechazo de injerto xenogeneico (heterólogo) de cerdo a primate.

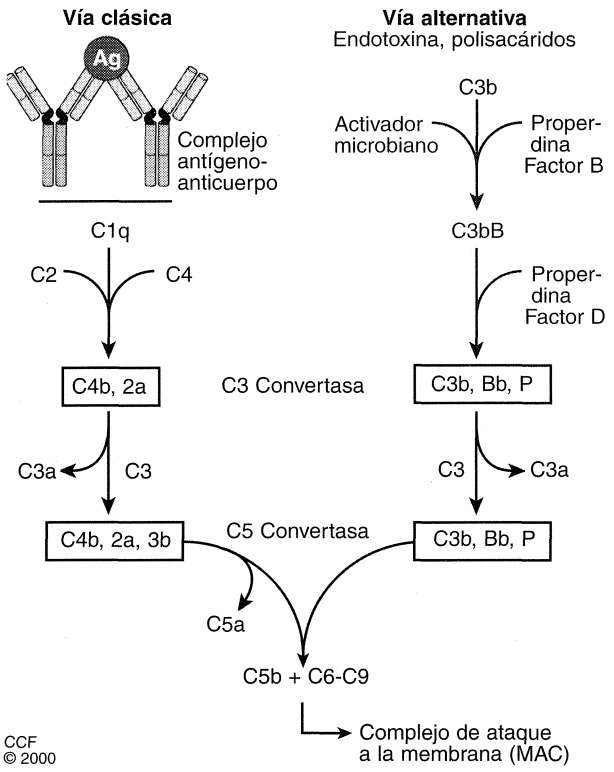


Fig. 9-1. Vías clásica y alternativa del complemento. Cada componente proteico marcado como C actúa como enzima catalizadora para un producto posterior en una cascada expandida. El proceso puede comenzar cuando un complejo antígeno-anticuerpo fija el primer componente, C1q, a la superficie celular. De manera alternativa, la cascada puede iniciarse por productos microbianos y properdina que pueden activar C3 en forma directa. Además de formar el complejo de ataque a la membrana (MAC), la fracción C3b del complemento puede funcionar como opsoninas y C3a y C5a actúan como anafilotoxinas. (Copyright © 2000 Cleveland Clinica Foundation.)

ÓRGANOS Y TEJIDOS LINFOIDES

Mientras que las descripciones de las interacciones inmunes a menudo se presentan como acontecimientos individuales, in vivo éstas tienen lugar dentro de la arquitectura organizada del tejido linfoide. **Las células madre de la médula ósea se diferencian en células T y B inmunocompetentes en los órganos linfoides primarios, y luego colonizan los tejidos linfoides secundarios donde tienen lugar las respuestas inmunes.** Los órganos linfoides primarios son el timo, responsable de la selección y la instrucción de los linfocitos T, y la propia médula ósea, responsable de la instrucción de las células B. El tejido linfoide secundario o periférico incluye el bazo, los ganglios linfáticos y el tejido no capsulado que recubre los aparatos digestivo, respiratorio y urogenital (Fu y Chaplin, 1999). **El bazo filtra la sangre, los ganglios linfáticos drenan los tejidos corporales locales y los tejidos no capsulados asociados con las superficies mucosas pueden segregar anticuerpos IgA.** Los tejidos linfoides se comunican mediante una red de conductos linfoides que drena todas las vísceras y vuelve a través del conducto torácico a la circulación (fig. 9-2). Esta comunicación se mantiene por medio de poblaciones de linfocitos recirculantes que pueden viajar desde la sangre hasta el bazo, los ganglios linfáticos y los tejidos periféricos, y retornar. **Este tráfico de linfocitos entre los tejidos periféricos, los ganglios linfáticos y la circulación sanguínea es la característica unificadora que permite que se produzca una respuesta inmune completa.** Las células sensibles al antígeno pueden reclutarse en los sitios periféricos para la activación inicial, y las células de memoria pueden diseminarse a estos sitios para amplificar las respuestas en progreso.

El tráfico de las células inmunes también está muy organizado y restringido, con ciertas poblaciones celulares dirigidas a sitios específicos. Por ejemplo, los linfoblastos y las células de memoria muestran una migración restringida a los sitios extralinfoides, como piel o superficies de la mucosa, mientras que linfocitos, neutrófilos y monocitos se dirigen y migran a los sitios de inflamación en respuesta a mediadores locales. **Esta dirección de las células inmunes se denomina *guía* (homing) y es resultado de la interacción de varios receptores guía que reconocen sus ligandos complementarios en la superficie del endotelio vascular especializado en tejidos seleccionados** (Salmi y Jalkanen, 1997). Además, las células pueden dirigirse de la sangre a los ganglios linfáticos y el bazo en forma mecánica por el endotelio especializado de pared alta de las vénulas poscapilares (Kraal y Mebius, 1997). En el bazo, los linfocitos ingresan en el área linfoide (pulpa blanca) desde las arteriolas, pasan a los sinusoides del área eritroide (pulpa roja) y salen por la vena esplénica.

POBLACIONES CELULARES QUE PARTICIPAN EN LA RESPUESTA INMUNE

Los mecanismos inmunes se basan en las interacciones entre poblaciones celulares diversas que en todo mo-

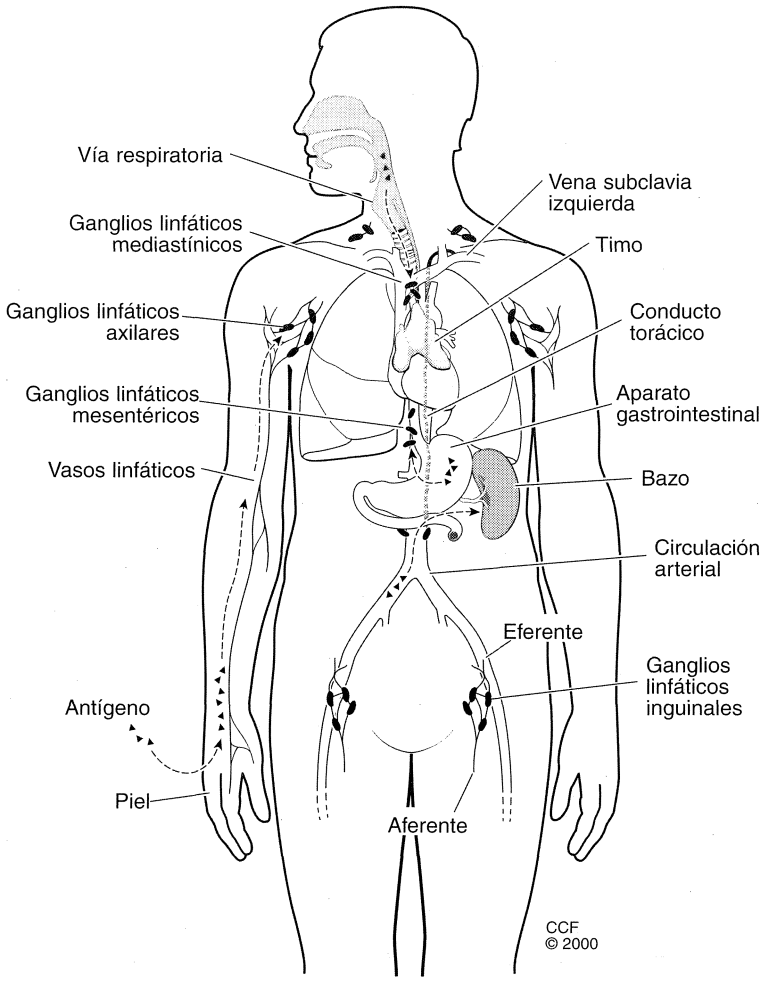


Fig. 9-2. Sistema linfático. Una función importante del sistema linfático es recolectar los antígenos desde sus puertas de entrada y llevarlos a los ganglios linfáticos donde interactúan primero con las células del huésped que intervienen en la respuesta inmune. Numerosos capilares linfáticos en la periferia absorben y drenan el líquido intersticial (la linfa) que fluye en los vasos linfáticos centrales más grandes y convergentes. Por último, el gran conducto torácico central drena en la vena cava superior, que retorna la linfa a la circulación. Los ganglios linfáticos están interpuestos a lo largo de los vasos linfáticos y actúan como filtros de la linfa en numerosos puntos antes de que alcance la circulación. Se muestra la ruta de antígenos (▲) que entran en la periferia o en el tracto gastrointestinal. Los vasos linfáticos que llevan la linfa a un ganglio linfático se denominan *aferentes;* los que drenan la linfa del ganglio linfático se denominan *eferentes.* (Copyright © 2000 Cleveland Clinic Foundation.)

mento están en distintos estadios de diferenciación. En términos contemporáneos, la inmunidad puede dividirse en dos respuestas separadas. ***Las respuestas inmunes mediadas por células*** **describen las dirigidas sobre todo al contacto intercelular y las** ***respuestas inmunes humorales*** **describen las que se deben sobre todo a la producción de anticuerpos (inmunoglobulinas).** De hecho, la mayoría de las respuestas involucra acontecimientos tanto celulares como humorales, que están mediados por varios tipos diferentes de células inmunes competentes. Mientras el pequeño linfocito es el centro de la respuesta inmune, para una respuesta inmune madura se necesitan varias otras células derivadas de la médula ósea. **Estas células "se comunican" entre sí y con su entorno por medio de receptores que expresan en su superficie y de citocinas, que son péptidos pequeños que segregan en forma local** (Clark y Ledbetter, 1994). Los receptores por lo general son glucocoproteínas que se extienden por fuera de la superficie celular como cadenas simples o dobles llamadas *dímeros*, que a menudo se designan como alfa y beta.

Grupos de trabajo internacionales desarrollaron una nomenclatura para describir estos marcadores que comparan varios anticuerpos monoclonales de laboratorios diferentes. Cuando se encuentra un cúmulo de anticuerpos monoclonales que reaccionan con el mismo polipéptido de superficie, el cúmulo se designa CD con un número (cúmulo de diferenciación – cluster of differentiation). La cantidad de especificidades de los CD en los leucocitos es por el momento del orden de 100, y en el cuadro 9-1 se proporcionan los que se asocian con más frecuencia con las respuestas inmunes. **Un receptor de superficie celular unido a su ligando a menudo activa los acontecimientos intracelulares posteriores de una secuencia, lo que induce a la célula producir ya sea citocinas específicas, expresar otros marcadores de superficie requeridos para las interacciones inmunes o entrar en el ciclo de progresión y proliferación celular.**

Linfocitos

Estas células mononucleares son la "pieza clave" del sistema inmune y a veces se describen como linfocitos pequeños, medianos y grandes sobre la base de su diámetro (4 a 15 μ). Una vez activados, pueden convertirse en linfoblastos de hasta 30 μ de diámetro. Desde el punto de vista morfológico parecen similares, pero pueden tener funciones distintas basadas en su linaje y en los marcadores de la superficie celular que los distinguen. **Los linfocitos circulantes se originan en la médula ósea o en el timo, los ganglios linfáticos o el bazo. En todo momento, alrededor del 70% de los linfocitos transportados por la sangre son recirculantes, o sea que viajan hacia**

Cuadro 9-1. *Algunos de los principales marcadores según los cúmulos de diferenciación (CD)*

CD No.	*Asociación celular*	*Componente o ligando de membrana*
CD2	Células T	Receptor para LFA3 (CD58), rosetas con glóbulos rojos de carnero
CD3	Células T	Componente de receptor de células T, señal de transducción
CD4	Células T helper	Receptor para la clase II del MHC y HIV
CD8	Células T citotóxicas	Receptor para la clase I del MHC
CD16	PMN, NK, macrófagos	Fagocitosis y ADCC
CD18	Leucocitos	Cadena beta de integrina
CD19	Células B	Marcador de células pan B
CD25	Células T, B y macrófagos activados	Receptor IL2, también denominado Tac
CD28	Células T	Ligando para el coestimulador de B7 (CD80)
CD40	APC	Receptor para el ligando del coestimulador de CD40 (CD154)
CD44	Leucocitos, glóbulos rojos	Adherencia del leucocito a las células endoteliales
CD45	Leucocitos	Antígeno común de leucocitos, tirosina fosfatasa
CD54	Dendríticas, macrófagos, B	Adherencia de leucocito, también denominada ICAM-1
CD55	Mayoría de las células	Factor acelerador de degradación
CD62L	B y T, monocitos, PMN	L-selectina, adherencia endotelial, guía de linfocitos T sin estimulación previa a los ganglios linfáticos
CD69	Leucocitos activados	Molécula inductora de la activación
CD80	Dendríticas, macrófagos, células B	Ligando para CD28, coestimulador del linfocito T
CD86	Dendríticas, macrófagos, células B	Coestimulador, ligando para CD28 y CD152 (CTLA-4)
CD152	Células T activadas	También denominado CTLA-4; señalización inhibidora; une CD80 (B7.1) y CD86 (B7.2) sobre las APC
CD154	Células T $CD4^+$ activadas	Ligando de CD40, activa las células B

ADCC, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; APC, células presentadoras de antígenos; CD, cúmulos de diferenciación; CTLA-4, linfocito citotóxico A-4; ICAM, molécula de adherencia intercelular; IL, interleucina; LFA, antígeno funcional de leucocito; MHC, complejo mayor de histocompatibilidad; NK, células natural killer; PMN, leucocitos polimorfonucleares.

los órganos linfoides o desde ellos. El 30% restante está constituido por células T inmaduras, de vida corta, que permanecen en el espacio intravascular o se eliminan. El conjunto de linfocitos circulantes implica células T (60 al 70%), células B (10 al 20%) y el resto son células NK y nulas. Estas últimas son linfocitos que no manifiestan marcador alguno (CD o inmunoglobulinas) para células T o B, y representan alrededor del 10 al 20% de los linfocitos circulantes. Pueden ser células madre indiferenciadas que pueden madurar a células T o B después de la inducción apropiada, o pueden transformarse en linfocitos granulares grandes de la familia NK.

Linfocitos B

Las células B son responsables de la producción de inmunoglobulinas o anticuerpos. Se denominan así porque maduran en el tejido linfoide del intestino posterior de las aves denominado *bolsa de Fabricio*. En los mamíferos, la médula ósea actúa como su punto de origen y maduración. Las células B inmaduras expresan inmunoglobulina en su citoplasma, y las células B maduras lo hacen en su superficie celular. **La inmunoglobulina de superficie celular, tanto IgD como IgM, actúa como receptor de antígeno en las células B. Cada una de éstas tiene alrededor de 105 moléculas idénticas de anticuerpo en su superficie. Una vez activada por el antígeno unido a su anticuerpo de superficie, una célula B madura se convierte en célula plasmática que segrega el anticuerpo específico. Esto es, cada célula B individual solo produce un anticuerpo específico que reconoce solo un determinante antigénico (epítopo).** Las células B también expresan receptores para la porción Fc del anticuerpo (FcR), que sirve para concentrar los complejos antígeno-anticuerpo en su superficie celular. Además, las células B también expresan receptores para el tercer componente del complemento (C3R). Los plasmocitos se desarrollan a partir de las células B y son grandes, elipsoidales, con un núcleo excéntrico y un diámetro aproximado de 15 a 20 μ. Son fábricas para la producción de anticuerpos, aunque no expresan anticuerpos de superficie o receptores para el complemento.

Linfocitos T

Las células T se originan en la médula ósea y migran al timo donde sufren un proceso complejo de maduración. Las células T maduras son responsables de la citotoxicidad mediada por células, que proporciona ayuda a las células B productoras de anticuerpos así como hipersensibilidad de tipo retardada, y desempeñan papeles específicos en la regulación inmune. Las células madre ingresan primero en la capa cortical externa del timo y maduran a medida que pasan a la médula. Durante esta migración, los genes del receptor de superficie del linfocito T (TCR), en extremo importantes, se reordenan y aparecen las moléculas CD3, CD4 y CD8 (Rodewald y Fehling, 1998). **Durante la maduración, las células T $CD4^-CD8^-$ (negativa doble) se desarrollan en $CD4^+$ $CD8^+$ (positiva doble) y luego se convierten en precursores de células T positivas simples $CD4^-CD8^+$ (citotóxico/supresor) o $CD4^+CD8^-$ (helper/inductor). Cada una retiene el marcador CD3, característico de todas las células T, que es el complejo de transducción de señal estrechamente relacionado con el TCR.** La maduración tímica de las células T también involucra el proceso inicial crítico del autorreconocimiento, que es una consecuencia de la interacción entre las células T en proceso de maduración y el epitelio cortical circundante. Esto conduce a la selección de las células T que serán con-

servadas. La **selección negativa** se produce cuando los timocitos $CD4^+CD8^+$ TCR^+ reconocen con avidez el péptido propio en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) sobre el epitelio del timo, lo que conduce a la apoptosis o la deleción de estos clones.

La mayoría de los timocitos corticales se destruye durante el proceso de selección, lo que de este modo previene el desarrollo de células T autoinmunes. Durante la **selección positiva**, los timocitos $CD4^+CD8^+$ TCR^+ reconocen con poca avidez el péptido propio-MHC en las células epiteliales del timo. Esto los protege de la muerte celular programada. **Las poblaciones de células T resultantes están restringidas por el MHC propio y son tolerantes a los antígenos propios, pero son capaces de reaccionar con los antígenos extraños.** Las células que abandonan el timo migran a los órganos linfoides periféricos y siembran las regiones dependientes de las células T de ganglios linfáticos, bazo y folículos linfoides (Przylepa y col., 1998).

Células natural killer (NK)

Las células NK son linfocitos granulares grandes que pueden destruir diversas células nucleadas, incluso las células tumorales y las infectadas por virus. **Son un componente importante de la inmunidad innata y no requieren el contacto previo con el antígeno, ni están restringidas por el MHC.** Las células NK liberan factores citotóxicos, como las perforinserinproteasas denominadas *granzimas* y factor de necrosis tumoral beta (TNF-β). También pueden activar la apoptosis en sus tejidos blanco. Los interferones parecen aumentar su actividad. Asimismo participan en la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), por medio de la unión de su receptor Fc (CD16) de su superficie celular a la porción Fc de las células recubiertas por anticuerpos. No se conoce el linaje preciso de las células NK. Sin embargo, expresan los marcadores CD2, 3 y 8, que por lo común están restringidos a las células T. Tienen receptores para interleucina (IL)-2 y responden a la IL-2 exógena. Si bien sus genes para TCR no se reordenan, parecerían relacionarse de algún modo con las células T (Lanier, 1998).

Granulocitos

El leucocito polimorfonuclear (PMN) comparte un precursor común de la célula madre (stem cell) con otros elementos formes de la sangre y es el tipo celular predominante que constituye entre el 60 y 75% de las células blancas circulantes. El nombre deriva de su núcleo multilobulado, y el citoplasma está repleto de gránulos. Éstos a menudo son lisosomas que contienen las enzimas necesarias para digerir los microorganismos fagocitados. Sobre la base del aspecto histológico de los gránulos, los PMN se identifican como neutrófilos, eosinófilos o basófilos, y tienen alrededor de 16 a 18 μ de diámetro. **Los PMN tienen acción fagocítica y pueden ser atraídos a un sitio local por factores quimiotácticos, como la fracción C5a del complemento.** Los gránulos de los eosinófilos que se colorean con la eosina contienen péptidos catiónicos que son tóxicos para los tejidos circundantes. Los niveles de eosinófilos se elevan durante las reacciones alérgicas y las infestaciones parasitarias. Los gránulos de los basófilos se colorean con los colorantes básicos y contienen heparina, histamina y proteasas. Los receptores de superficie se unen a la IgE con gran afinidad. **La unión de los antígenos con la IgE de superficie de los basófilos hace que éstos sufran un proceso de desgranulación, lo que produce una hipersensibilidad inmediata (tipo 1). Cuando los basófilos están fijos en los tejidos, se denominan mastocitos.**

Monocitos y macrófagos

Las células fagocíticas mononucleares derivadas de la médula ósea circulan en la sangre durante 1 a 2 días y luego migran y se fijan en los tejidos donde maduran y se convierten en macrófagos. **Por lo general ocupan las áreas perivasculares y pueden denominarse *células de Kupffer* en el hígado, *macrófagos alveolares* en el pulmón; e *histiocitos* en el tejido conectivo, microglía cerebral o células mesangiales glomerulares de riñón.** Son relativamente grandes, de 15 a 25 μ, y tienen abundantes lisosomas y enzimas digestivas requeridas para la fagocitosis. Estas células tienen una variedad de receptores de superficie celular que les permiten unirse a moléculas de hidratos de carbono y proteínas, como las inmunoglobulinas (receptor Fc) y el complemento (CR 1 y 3). Los fagocitos mononucleares también segregan una serie importante de citocinas, como TNF-α, IL-1, IL-6, prostaglandinas y algunas proteínas del complemento. Los macrófagos activados también pueden expresar las moléculas clases I y II del MHC en su superficie celular, que desempeñan un papel importante en la presentación del antígeno.

Células presentadoras de antígenos

Una célula presentadora de antígeno (APC) puede procesar un antígeno proteico, romperlo en péptidos y presentarlo luego junto con las moléculas del MHC en la superficie celular, donde pueden interactuar con los TCR apropiados. Los macrófagos, los monocitos, algunas células B, las células de Langerhans de la piel, las células dendríticas reticulares y el endotelio vascular pueden procesar y presentar el antígeno. Las más eficientes son las células dendríticas, que tienen una forma de estrella de mar característica y recubren la capa epitelial de las superficies expuestas (Hart, 1997). Una vez maduras, viajan a la periferia para recoger el antígeno, lo procesan y lo presentan a las células T vírgenes en los tejidos linfoides. Estas células ingieren las proteínas y las fragmentan en péptidos pequeños en los endosomas. Los péptidos luego se transportan a la superficie celular y se ensamblan en las ranuras de unión a péptidos en las moléculas del MHC para su presentación. **Los péptidos presentados por las APC deben estar ensamblados con las moléculas propias del MHC, lo que forma la base de la restricción del MHC en la respuesta inmune.** Las células T $CD4^+$ reconocerán los antígenos solo en el contexto de las moléculas clase II del MHC propio sobre la superficie de las APC. Algunos investigadores de-

nominan *APC profesionales* a las células que pueden iniciar una respuesta inmune, como las dendríticas, los macrófagos y algunas células B.

Células endoteliales vasculares

Las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos son una parte activa y esencial de la respuesta inmune. Una vez activadas por la inflamación o los antígenos (p. ej., IL-1 o TNF), responden mediante la expresión de moléculas de adhesión, selectinas, factores quimiotácticos y moléculas del MHC, que son necesarias para el reclutamiento de las células inmunes competentes. Las células endoteliales vasculares también reaccionan con varias sustancias que pueden cambiar su estructura. Los factores de la permeabilidad, como serotoninas, histaminas, cininas y leucotrienos pueden aumentar los espacios entre los capilares y los vasos de pequeño calibre, lo que facilita la pérdida de proteínas y la transmigración de células desde la sangre hasta el líquido extravascular.

Anticuerpos

Como el eje de este capítulo se centra en la inmunidad mediada por células, a continuación se hará una descripción breve de la estructura de los *anticuerpos*. Éstos son moléculas glucoproteicas, pertenecientes a la fracción globulina, producidos por los plasmocitos en respuesta a la estimulación con un inmunógeno. También se denominan *inmunoglobulinas*, y constituyen entre el 1 y el 2% de las proteínas totales del suero. **El término *antígeno* se utiliza para describir una molécula capaz de ser reconocida por un anticuerpo o un TCR.** La molécula de inmunoglobulina presenta dos cadenas pesadas idénticas (H) y dos livianas (L) que se mantienen unidas por puentes disulfuro (fig. 9-3). **Hay cinco clases de anticuerpos denominadas *isotipos*, por sus cadenas pesadas diferentes y designadas IgM, IgG, IgA, IgD e IgE. En las cinco clases de anticuerpos hay dos tipos de cadenas livianas, kappa y lambda, si bien solo una está presente en una molécula específica.** La estructura básica es en forma de Y, con una región de bisagra que tiene alto contenido en prolina, estabilizada por puentes disulfuro y fuerzas no covalentes. Tanto las cadenas H como las L tienen secuencias de aminoácidos constantes en su extremo carboxilo y secuencias variables en su extremo amino (Alzari y col., 1988).

Gran parte del conocimiento sobre la estructura del anticuerpo y el ligando se dilucidó después de los experimentos de digestión con el empleo de enzimas proteolí-

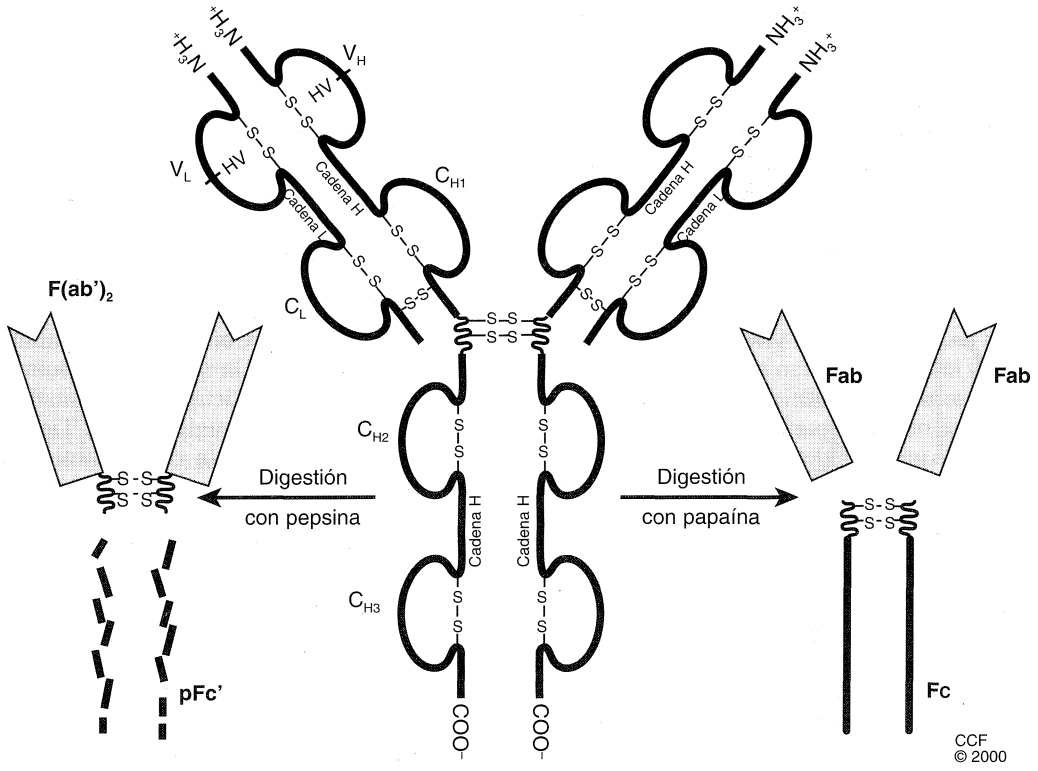


Fig. 9-3. Esquema de una molécula de anticuerpo IgG típica. Los anticuerpos son dímeros de dos cadenas de aminoácidos idénticas unidas por puentes disulfuro. Estos puentes proporcionan la alineación de las dos cadenas pesadas y las dos cadenas livianas, así como la formación de dominios. Los dominios de los extremos carboxilo terminal por lo general son uniformes o constantes en la secuencia. Los dominios de los extremos amino terminal son variables y singulares para cada molécula de anticuerpo. Por lo común hay tres dominios constantes en las cadenas pesadas (C_H) y uno en las cadenas livianas (C_L). Los sitios de unión al antígeno están formados por la yuxtaposición de los dominios de la cadena liviana variable (V_L) y la cadena pesada variable (V_H). La digestión enzimática con pepsina produce un fragmento de unión al antígeno divalente denominado F(ab')$_2$. La digestión con papaína produce tres fragmentos funcionales: dos (Fab) que se unen al antígeno y un Fc que identifica los diferentes isotipos de anticuerpos. (Copyright ©2000 Cleveland Clinic Foundation.)

ticas, papaína y pepsina (véase fig. 9-3). La digestión con papaína produce dos fragmentos Fab (unión con el anticuerpo) y un Fc (cristalizable). Cada fragmento Fab tiene un sitio de unión para el anticuerpo. El fragmento Fc no se une al anticuerpo, pero es responsable de la fijación al complemento y de la adherencia de la molécula a la superficie celular. La digestión con pepsina cliva la molécula hacia el lado del carboxilo terminal del puente disulfuro, lo que genera un solo fragmento $F(ab')_2$ con dos sitios de unión al antígeno y un segmento de la cadena H no funcional. **Estos experimentos confirmaron que la unión específica al antígeno se produce en la rama Y de la molécula, y que las funciones inespecíficas de cada isotipo de anticuerpo residen en el extremo Fc** (Harris y col., 1999).

Cada cadena H y L del anticuerpo también conforma varios dominios de 110 residuos de aminoácidos, que son bucles unidos por los puentes disulfuro. En una molécula de IgG típica, una cadena H tendrá cuatro dominios y una cadena L dos dominios. Tres de los dominios de la cadena H y uno de los de la cadena L son por lo común invariables en las secuencias de aminoácidos, y se denominan *regiones constantes*. **El dominio amino terminal en las cadenas H y L contiene secuencias singulares para cada molécula y se denomina *región variable*. Numerosos sitios dentro de la región variable son aun más singulares y se denominan *hipervariables*. Estas secuencias hipervariables gobiernan tanto la estructura como la especificidad del sitio de unión al antígeno de una molécula de anticuerpo.** La parte de las regiones hipervariables en el anticuerpo que contacta con el antígeno se denomina ***parátopo*** y la parte del antígeno que está en contacto con el parátopo se denomina ***epítopo***. Las regiones variable y constante de cada molécula de anticuerpo están codificadas por segmentos génicos específicos. El término ***idiotipo*** se utiliza para describir el sitio de unión al antígeno característico de cada molécula de anticuerpo.

La respuesta de anticuerpos in vivo contra un antígeno es policlonal, en la que se generan muchas moléculas diferentes de anticuerpos que reaccionarán con el antígeno. Cada anticuerpo se origina a partir de un clon específico de plasmocitos y se une a un determinante antigénico diferente o epítopo. **Los anticuerpos monoclonales se sintetizan a partir de un solo clon de células. Las copias idénticas producidas contienen solo una clase de cadena H y un tipo de cadena L.** Se producen por fusión de las células B esplénicas programadas para el antígeno con una línea celular inmortal de mieloma, creando un hibridoma (Kohler y Milstein, 1975). Para efectuar la fusión celular se utiliza el polietilenglicol. La célula B productora de anticuerpos proporciona la especificidad y la célula del mieloma la inmortalidad al hibridoma, que puede generar cantidades grandes de anticuerpo monoclonal.

ACTIVACIÓN DE LA SUPERFICIE CELULAR

La iniciación de una respuesta inmune se produce como una interacción física del antígeno, ya sea con un anticuerpo en la superficie de las células B o con los TCR en la superficie de las células T. **En los seres humanos, una respuesta inmune primaria (con un antígeno no visto con anterioridad) insume cerca de 7 a 10 días y tiene un período de retraso. Una respuesta secundaria (reexposición al mismo antígeno) es más rápida (1 a 5 días) y a menudo más vigorosa.** Una paradoja del sistema inmune es que los individuos tienen la totalidad de sus células T y B específicas preprogramadas para el antígeno poco después del nacimiento y antes del encuentro con un antígeno extraño. Se ha estimado que hay 10^7 a 10^9 epítopos reconocidos en forma separada por las células T y B; el cuerpo humano contiene "solo" 10^9 a 10^{10} linfocitos. Por consiguiente, unos pocos linfocitos T específicos para cada epítopo deben interactuar con un número igualmente pequeño de células T o B. **El sistema inmune responde a esta paradoja por medio de una expansión clonal del número de células T y B específicas para el antígeno luego de la activación, y esto es responsable de gran parte de la fase de retraso observada en el desarrollo de una respuesta inmune primaria** (Burnet, 1957). Esta expansión clonal de las células específicas para el antígeno sirve para aumentar su número e incrementar la probabilidad de un encuentro con el antígeno y disminuir el tiempo de retraso cuando tiene lugar la reexposición. Así, una respuesta secundaria se caracteriza por una fase de retraso más corta y una respuesta más rápida y prolongada, que son las características distintivas de la memoria y la especificidad inmunes.

La superficie del linfocito es el sitio de interacción con el antígeno. Con el objeto de analizar el modo por el cual el antígeno interactúa con las células T y B inmunocompetentes, es importante comprender la topografía de la superficie celular. Esto requiere algún conocimiento sobre los diversos marcadores importantes en la superficie celular, como el MHC, el TCR, las moléculas coestimuladoras (B7, CD28) y otras glucoproteínas específicas de las células T o B (CD2, CD4, CD8, molécula de adhesión intercelular [ICAM]). **Como es claro, muchos marcadores y receptores de la superficie celular son dímeros, similares a los anticuerpos, y constituyen la superfamilia de las inmunoglobulinas. Tienen sitios expuestos específicos, por lo común amino terminales, que se extienden por fuera de la superficie celular donde tiene lugar el contacto con el antígeno. Los cambios en las secuencias de aminoácidos de estas áreas de unión pueden alterar los tipos y los tamaños de los antígenos que pueden unirse.** Estos cambios también pueden alterar la afinidad de la unión, que puede incluir fuerzas electrostáticas, de hidrógeno, hidrófobas y otras fuerzas intermoleculares.

Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)

El MHC describe una región de genes localizada en el cromosoma 6 de los seres humanos que codifica proteínas responsables del rechazo de tejido entre especies diferentes o miembros de la misma especie. Es importante destacar que estas proteínas de superficie celular actúan como marcadores de identidad en las células que interactúan con los linfocitos T que llevan a cabo

funciones inmunes específicas. Los marcadores del MHC de la superficie celular se denominan antígenos leucocitarios humanos (HLA), debido a que primero se identificaron en los leucocitos de la sangre. Hay dos tipos principales de antígenos HLA denominados *clase I* y *clase II*. Es interesante señalar que un grupo heterogéneo de productos proteicos relacionados con el MHC denominado clase III tiene funciones relacionadas con el sistema inmune y presenta algunas proteínas del complemento y TNF. **Casi todas las células nucleadas expresan antígenos clase I del HLA, mientras que los antígenos clase II se encuentran sobre todo en células B, monocitos, macrófagos y APC.** Muchas otras células pueden expresar antígeno clase II una vez activadas, como el epitelio tubular renal durante el rechazo de aloinjerto renal. El interferón es una citocina que puede modular células diferentes para expresar los antígenos clase II durante la activación. **Cada individuo hereda dos antígenos clase I y uno clase II de cada padre, de modo que seis HLA constituyen el tipo de tejido de un individuo (tres de cada padre).** Las moléculas de HLA son polimorfas, basadas en alelos múltiples (genes alternativos de cada locus), y hay más de 150 definidas en la actualidad por serología. Por consiguiente, es muy raro que dos individuos no relacionados tengan el mismo tipo de tejido con los seis antígenos HLA.

Tanto las moléculas clase I como la clase II son dímeros, con una cadena alfa y una beta (fig. 9-4). La cadena alfa clase I tiene tres dominios de aminoácidos y una cadena beta constante denominada β_2 microglobulina, que es la misma en todas las moléculas clase I y no se inserta en la membrana celular (Bjorkman y col., 1987). Las moléculas clase II tienen dos dominios para cada cadena, y ambas cadenas se insertan en la membrana celular. **Los dominios alfa-1 y alfa-2 de las moléculas clase I y los de las moléculas clase II forman un surco de unión al antígeno peptídico singular que acuna al antígeno y es esencial para su presentación.** El análisis de los péptidos eluidos de la ranura de unión de las moléculas clase I del MHC reveló que pueden encajar un máximo de 8 a 10 aminoácidos, mientras que la ranura para la molécula clase II del MHC es más grande y admite un péptido de 12 a 28 aminoácidos de longitud. El dominio β_2-microglobulina de la clase I y los dominios alfa-2 beta-2 de las moléculas clase II son bastante invariables, de modo que la diversidad de las moléculas de HLA diferentes reside en los dominios que definen la ranura de unión al péptido.

Receptor de la célula T

El TCR es la estructura de superficie de la célula responsable de los pasos iniciales para la activación de la célula T en el encuentro con el antígeno. El TCR comprende al menos siete subunidades de receptores cuya producción está codificada por seis genes separados, ensamblados de manera precisa (Davis y Bjorkman, 1988). El TCR está compuesto por cadenas alfa y beta clonotípicas, que son responsables de la unión al antígeno y están asociadas de manera no covalente con las cadenas invariables CD3-γ, CD3-δ, CD3-ε y TCR-ζ. La cola citoplasmática de las cadenas de los CD3 y TCR-ζ contiene una secuencia amino crítica conocida como motivo de activación del inmunorreceptor basados en tirosina (ITAM), que incluye dos residuos de tirosina. Las cadenas CD3 contienen una secuencia de ITAM, y la cadena TCR-ζ contiene tres secuencias de ITAM (fig. 9-5). **El CD3 por lo común se denomina marcador pan-T, presente en todas las células T.** Por lo general hay dos tipos de TCR, denominados TCR1 y TCR2. El primero presenta un heterodímero gamma-delta, aparece primero en la ontogenia y representa alrededor del 5% de las células

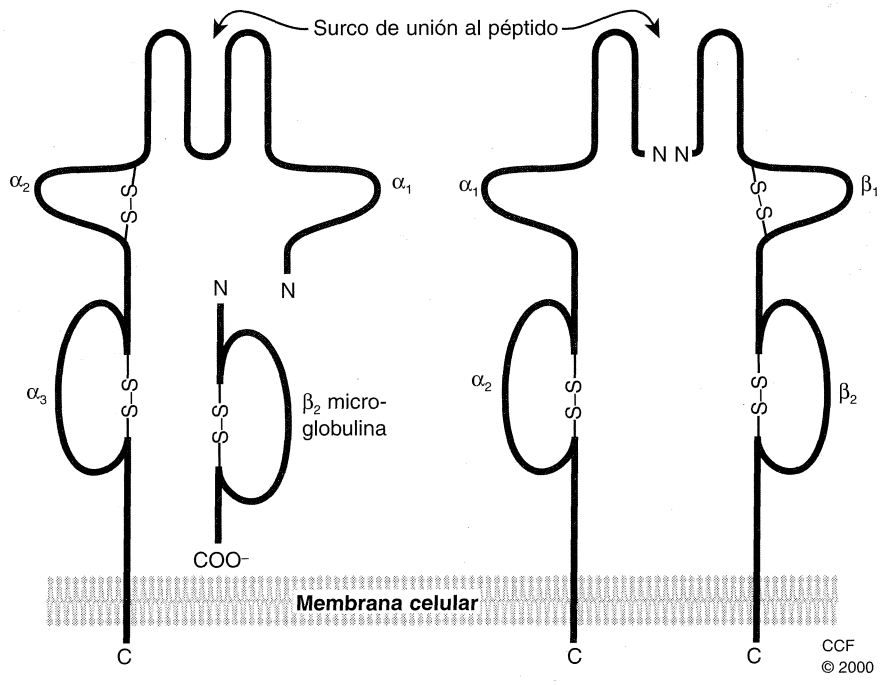


Fig. 9-4. Esquema de las moléculas clases I y II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Ambas son dímeros de glucoproteínas de la superficie celular con el carboxilo terminal dirigido hacia la membrana plasmática. Las moléculas clase I (izquierda) tienen una cadena alfa con tres dominios y una cadena beta invariable con un dominio solitario. Las moléculas clase II (derecha) tienen dos dominios en la cadena alfa y dos en la cadena beta. Ambas moléculas presentan regiones polimorfas similares a la inmunoglobulina (Ig) que se extienden por fuera de la superficie celular y forman un surco en el que pueden unirse péptidos pequeños. Un péptido que reside en un surco de la molécula del MHC proporciona la señal 1 para el receptor de una célula T virgen durante la activación. Los dominios no polimorfos similares a Ig del MHC contienen sitios de unión para las moléculas CD4 y CD8 de las células T. (Copyright © 2000 Cleveland Clinic Foundation.)

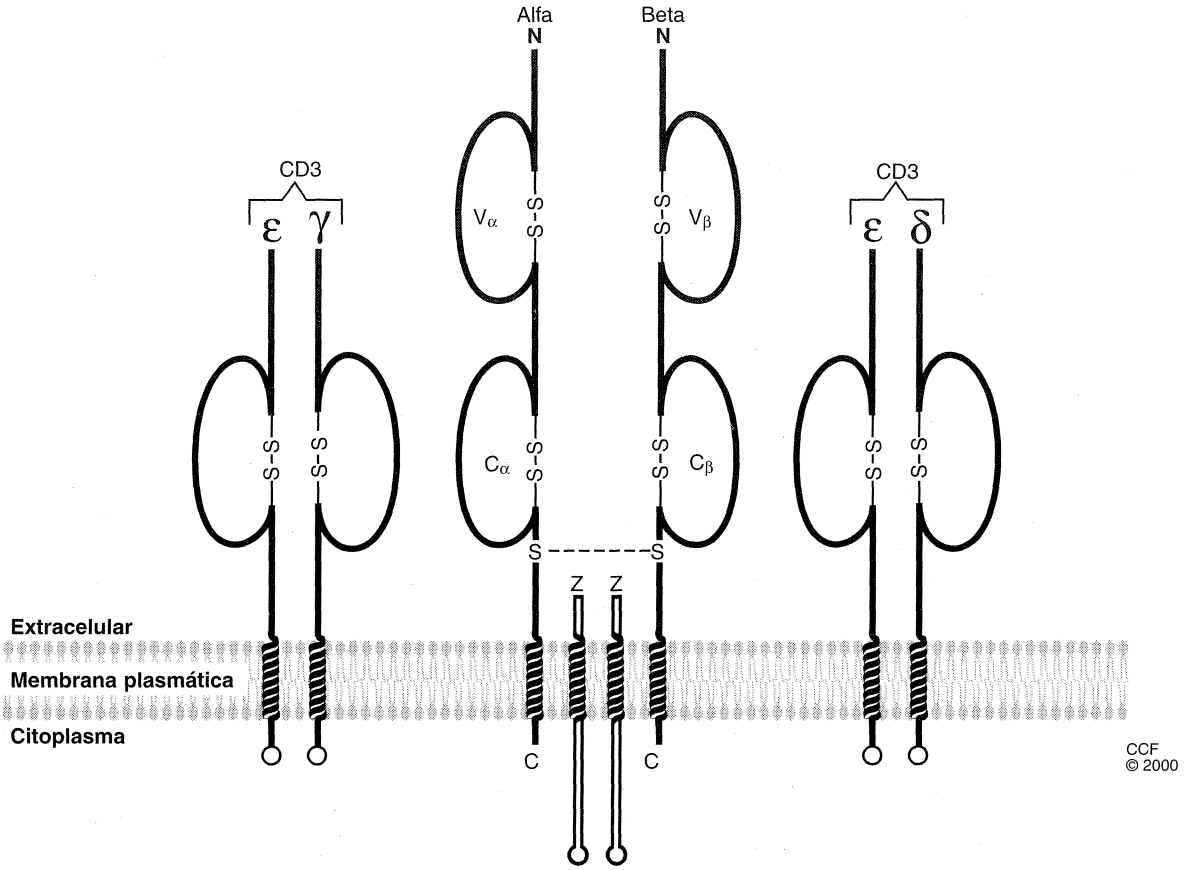


Fig. 9-5. Esquema del receptor de la célula T (TCR). El receptor es un complejo de dos cadenas de glucoproteínas principales alfa y beta, que definen un TCR αβ unido de manera no covalente con las proteínas CD3 (γ, δ, ε) y la cadena ζ. Como en otros productos de la superfamilia de inmunoglobulina, las uniones disulfuro forman dominios y el carboxilo terminal de cada cadena se inserta en la membrana plasmática. Los dominios extracelulares amino terminal son variables en la secuencia de aminoácidos y forman el sitio de reconocimiento de los complejos MHC-péptido. El CD3 y las cadenas ζ tienen extremos intracitoplasmáticos (O→) con funciones de señalización denominado *inmunorreceptor con motivos de activación basados en tirosina* (ITAM). La fosforilación de las tirosinas en los ITAM representa los acontecimientos iniciales de señalización intracelular inducida por la interacción del TCR con el antígeno. (Copyright © 2000 Cleveland Clinic Foundation.)

T circulantes en un adulto. El TCR2, que representa el 95% de las células T de sangre periférica, tiene un heterodímero alfa-beta. Cada uno de los dos polipéptidos que forman cada receptor tiene una región constante y una variable (similar a la inmunoglobulina). **El reconocimiento del antígeno tiene lugar en el heterodímero alfa-beta variable, lo que se asemeja al fragmento Fab del anticuerpo responsable de la unión con el antígeno.** El complejo transmembrana CD3 relativamente invariable transmite la señal al interior de la célula. Al igual que en la diversidad de moléculas de anticuerpos mediante los reordenamientos de variabilidad, diversidad y genes de unión, los TCR pueden asimismo identificar un número grande de especificidades antigénicas, estimadas en 10^{10} a 10^{12} epítopos (Davis y col., 1998).

Presentación de antígenos

Un requisito esencial de la inmunidad es que el sistema no puede activarse en forma continua por los antígenos propios. Como se describió, un proceso temprano de selección de las células T durante la maduración en el timo deleciona muchos clones dañinos y selecciona los necesarios para la respuesta futura del antígeno utilizando la restricción del MHC. Las células T TCR2 que poseen los receptores alfa beta solo responden cuando las APC expresan las mismas moléculas del MHC que el huésped del que derivaron las células T (las moléculas del MHC que programaron primero la célula T). Los tipos de respuestas también son controlados por la especificidad de los antígenos del MHC sobre las propias APC. **Esos linfocitos T que portan CD8 y están programados para ser citotóxicos requieren que las APC presenten el antígeno en el contexto de las moléculas clase I del MHC, mientras que las células T helper (Th) que expresan CD4 requieren que el antígeno se asocie con las moléculas clase II del MHC sobre las APC para la activación** (Micelli y Parnes, 1993).

En este sistema también se incluye un estrato adicional de control. El antígeno debe procesarse en trozos más pequeños, de 8 a 20 secuencias lineales del aminoácido, de modo que pueda encajar con precisión en una ranura creada por los dominios más externos de las moléculas clases I y II del MHC (Germain, 1994). El resultado es que la célula T debe reconocer tanto el MHC como el péptido en un reordenamiento particular para que tenga lugar la acti-

vación específica del antígeno (Madden, 1995). **El procesamiento del antígeno necesita la conversión de proteínas nativas a complejos MHC-péptido. Esto involucra captación por la célula, proteólisis y mecanismos adicionales para el reempacamiento y el transporte del complejo MHC-péptido a la superficie celular.** En general, los péptidos asociados con el MHC clase I derivan de las proteínas sintetizadas dentro de la célula en los ribosomas del citosol, como productos virales y oncogénicos. Los péptidos asociados con las moléculas clase II del MHC con frecuencia se originan de los líquidos extracelulares, como productos bacterianos y toxinas, y son captados por endocitosis mediada por el receptor.

La activación de las células T requiere dos señales

Las células T se activan cuando el TCR se fija al antígeno para el cual es específico, pero solo en un contexto apropiado. **El complejo TCR-CD3 debe "ver" el péptido antigénico presentado en la ranura de una molécula de MHC en una APC.** La interacción de un TCR y un MHC-péptido es de afinidad sorprendentemente baja, con disociación rápida. Debe estabilizarse por acción de un correceptor apropiado de la célula T: CD4 para moléculas clase II del MHC y CD8 para moléculas clase I del MHC (fig. 9-6). Este paso inicial se denomina *señal 1*. Si bien se necesita la activación por señal 1, no es suficiente para la activación de la célula T sola. De hecho, la estimulación por la señal 1 sola conduce a un estado de anergia, con lo que la célula T se torna no respondedora a una estimulación ulterior por el antígeno.

La activación requiere la coestimulación por proteínas en la APC que estimulan los receptores específicos en la célula T: *señal 2*. Las moléculas principales de la APC que proporcionan la señal 2 se denominan B7-1 y B7-2, miembros de la superfamilia inmunoglobulina. Estas moléculas se fijan a la glucoproteína CD28 de la superficie del linfocito T y, cuando se combina con la señal 1, conducen a la activación de la proteincinasa C y otras vías de transducción de la señal (Lenschow y col., 1996) (véase la sección sobre "Transducción de la señal"). La célula T en reposo luego progresa por medio del ciclo celular desde la fase G_0 a la proliferación clonal. Otras numerosas moléculas accesorias pueden apoyar o incrementar la coestimulación como CD2 que se fijan al antígeno funcional del leucocito (LFA)-3 (CD58) y LFA-1, que se fija a ICAM.

Reconocimiento de aloantígenos

El MHC se definió en principio por su capacidad de provocar y mantener el rechazo de órganos y tejidos entre los miembros de las mismas especies (la respuesta al aloinjerto). Esta respuesta puede ser muy rápida e intensa, porque los individuos tienen una frecuencia muy elevada de células T potencialmente alorreactivas. **Como se describió antes, solo una fracción pequeña de células T es específica para un péptido individual, pero más del 10% de la población de células T puede reaccionar con los aloantígenos. ¿Por qué esto es así? Los aloantígenos crean un potencial singular para la activación de células T, porque actúan por sí solos como inmunógenos y además participan en la activación de la respuesta inmune en el huésped.** Cuando un riñón, corazón o hígado alogénico se trasplanta a un receptor, trae con él una serie de antígenos clases I y II del MHC unidos a la superficie celular que son extraños para el huésped. Además, los órganos injertados transportan gran cantidad de "leucocitos pasajeros", que pueden estar adheridos tanto a los vasos sanguíneos como dentro de los tejidos intersticiales. Como un leucocito pasajero, la célula dendrítica mononuclear puede ser en particular apropiada para aumentar la respuesta aloinmune, debido a que funciona como una APC y puede viajar desde el injerto hasta el tejido linfoide del receptor para interactuar con las células inmunes competentes. **Es necesario recordar que los requisitos para la activación de la célula T dependen tanto de la presentación de los complejos MHC-péptido como de las señales coestimuladoras proporcionadas por las APC profesionales.**

La respuesta inmune está facilitada por dos vías distintas para el reconocimiento alogénico (Gould y Auchincloss, 1999). En la vía de **reconocimiento directo**, las células T del receptor se fijan a las moléculas del MHC-péptido expresadas en las células alogénicas (cuadro 9-2). **La vía directa es responsable sobre todo de la iniciación**

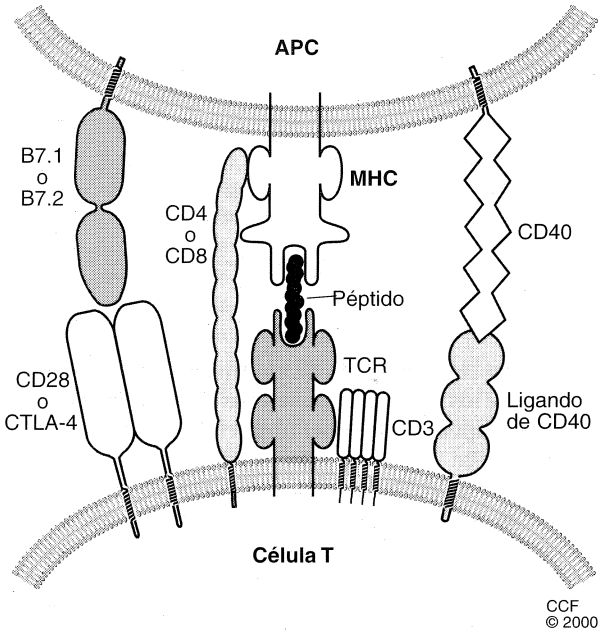


Fig. 9-6. La activación de la célula T requiere dos señales. La activación comienza en la superficie celular entre una célula presentadora de antígeno (APC) y una célula T que tiene un receptor de célula T (TCR). La señal 1 es proporcionada por una APC por medio de una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) con un péptido unido a un TCR de encaje firme. Esta interacción está estabilizada por una célula T CD4 durante la presentación por las moléculas clase II del MHC y estabilizada por CD8 para la presentación por las moléculas clase I del MHC. La activación no tendrá lugar si no aparece una segunda señal, que se requiere para la transducción de la señal intracelular ulterior. La segunda señal puede proporcionarse por una de varias glucoproteínas como B7 y CD40 a sus ligandos de la célula T CD28 y al ligando CD40, respectivamente. (Copyright © 2000 Cleveland Clinic Foundation.)

Cuadro 9-2. *Vías directas e indirectas del reconocimiento alogeneico*

Reconocimiento directo	*Reconocimiento indirecto*
Molécula del MHC del donante con el péptido derivado de Proteínas del donante Proteínas del receptor Vacío	Molécula del MHC del receptor con los péptidos derivados de Proteínas del donante

MHC, complejo mayor de histocompatibilidad.

del rechazo celular agudo de aloinjertos, y la evidencia sugiere que los leucocitos pasajeros (las células dendríticas) desempeñan un papel importante. Estas APC del donante deben expresar tanto moléculas clase II del MHC como moléculas coestimuladoras apropiadas, debido a que la depleción de cualquiera de ellas impedirá que tenga lugar una respuesta inmune. Los péptidos que se asientan en la ranura del MHC pueden provenir de las proteínas endógenas del donante o el receptor. Así, las moléculas del MHC extrañas presentadas al receptor pueden ser una miríada de aloantígenos, entre los que se incluyen la molécula alo-MHC misma más muchos péptidos diferentes derivados de las proteínas endógenas. También hay evidencia de que las células T del receptor pueden reconocer las moléculas alo-MHC que están vacías, sin péptido en la ranura de unión. Estas observaciones ayudan a explicar la razón por la que tantas células T del receptor pueden tornarse alorreactivas y destruir un injerto con rapidez.

La respuesta inmune también está provista por una vía de reconocimiento indirecto para los aloantígenos, con lo que las células T reconocen aloantígenos procesados, presentados por las APC del receptor en asociación con las moléculas clase II del MHC propias. Desde el punto de vista mecanicista, esta vía requiere la captación y el procesamiento de las moléculas del MHC del donante (para formar fragmentos del péptido) por las APC del receptor. **La evidencia para esta vía indirecta proviene de las observaciones de que el rechazo puede tener lugar aun cuando el donante y el receptor compartan la mayor parte, si no todos, los antígenos del MHC.** Durante el reconocimiento por la vía indirecta, las APC del receptor migran al injerto y captan las moléculas solubles del MHC del donante para el procesamiento. La activación real de la célula T se produce en los tejidos linfoides del receptor, similar a la activación en la vía directa. Dado que la vía indirecta produce células T que son restringidas por el MHC propio, sus cantidades son mucho menores que las producidas por la vía de reconocimiento directo, que predomina durante la iniciación del rechazo agudo del aloinjerto. Sin embargo, con el tiempo la vía directa se torna menos importante a medida que el número de APC del donante disminuye por envejecimiento. El aporte inmediato de APC del receptor involucrado en la vía indirecta nunca se depleciona y puede procesar y presentar los antígenos del donante en forma continua. **Por esta razón se considera que el reconocimiento indirecto se relaciona en mayor medida con el rechazo crónico de un aloinjerto.**

Activación de las células B

Las células B requieren la colaboración de las células T CD4+ para proliferar y diferenciarse en plasmocitos que sintetizan y segregan anticuerpos específicos (Parker, 1993). Después de que los receptores de inmunoglobulina de las células B reaccionan con los antígenos proteicos, éstos se endocitan, procesan y transportan a la superficie celular para presentarlos a las células T en reposo, solo en el contexto de moléculas clase II del MHC sobre la superficie de las células B. El TCR de la célula Th es fijado y estabilizado por su molécula CD4, lo que lleva a la activación de la célula T y a la secreción de linfocinas, incluida la IL-2. Estas linfocinas promueven el crecimiento de las células B y su diferenciación en plasmocitos que segregan anticuerpos específicos. **La activación de las células B también requiere una segunda señal coestimuladora para completar el proceso. En este caso, un marcador CD40 en la superficie de la célula B debe unirse a su ligando CD40L en la superficie de la célula Th** (Foy y col., 1996). También se requieren las células T para que se produzca el cambio de isotipo durante algunas respuestas inmunes (Stavnezer, 1996). Los plasmocitos a menudo segregan anticuerpos IgM después de la exposición primaria al antígeno. Las respuestas secundarias (después de la reexposición con el mismo antígeno) por lo común generan la producción de anticuerpos IgG o IgA por las células B, con las mismas regiones variables de unión al anticuerpo.

Debe hacerse hincapié en que las células B y T por lo común reconocen antígenos diferentes o epítopos distintos en el mismo antígeno. **Las células B por lo general reconocen proteínas nativas, péptidos o proteínas desnaturalizadas por medio de sus receptores de inmunoglobulina de superficie, mientras que las células T son más complejas en su sistema de reconocimiento, ya que los péptidos más pequeños se reconocen solo cuando las APC los procesan y presentan a las células T en el contexto de moléculas clases I o II del MHC.** Sin embargo, las células B pueden reconocer ciertos antígenos sin la colaboración de la célula T. Estos antígenos denominados independientes de células T son macromoléculas grandes con segmentos repetidos como polisacáridos y lipopolisacáridos bacterianos que reaccionan en forma cruzada con muchos receptores de células B. Estos antígenos pueden evitar la segunda señal coestimuladora (CD40), desencadenar una respuesta más débil con escasa memoria y por lo común solo causan una respuesta policlonal de IgM. Los **antígenos dependientes de células T** son más pequeños y complejos, y desencadenan una respuesta de anticuerpos más específica con memoria duradera. Pueden generarse todas las clases de anticuerpos, pero este proceso permanece dependiente de la provisión de dos señales para colaborar con la célula T.

TRANSDUCCIÓN DE LA SEÑAL

La respuesta de las células a los estímulos externos, típicamente por medio de receptores de superficie, lleva a la conversión de esa señal en los acontecimientos bioquí-

micos intracelulares, que por último conducen a la expresión de una variedad de genes críticos para la función y el crecimiento celular.

Transmisión de la señal del receptor de la célula T, acontecimientos proximales

La activación de las células T depende de los acontecimientos de transmisión de la señal por medio del TCR al núcleo (Weiss y Littman, 1994; Van Leeuwen y Samelson, 1999; Myung y col., 2000; Kane y col., 2000) (fig. 9-7). **La fosforilación de las tirosinas en ITAM representa el acontecimiento inicial de la transmisión de la señal intracelular después de la detección por el linfocito del antígeno específico.** La fosforilación de los ITAM está mediada por dos cinasas de la familia Src, Lck que se asocia de modo constitutivo con moléculas CD8 y CD4 y Fyn, que interactúa con los dominios citoplasmáticos del CD3ε y la cadena ζ después de la activación del receptor. Las fosfotirosinas forman sitios de unión para los dominios de la proteína denominados *dominios SH2* (dominios Src de homología 2) que están presentes en diversas moléculas de transmisión de señales. La interacción de los dominios SH2 con las fosfotirosinas proporciona una importante forma de reclutamiento de proteínas de transmisión de señales para los receptores activados. La transmisión del TCR también puede estar regulada en forma negativa por la proteína tirosincinasa, Csk, que altera el estado de fosforilación de las cinasas Src. El dominio cinasa de la Src cinasa contiene dos residuos de tirosina en el que uno proporciona una señal de activación mientras que el otro inactiva la enzima. En las células en reposo la Csk cinasa fosforila la tirosina inhibidora que mantiene las enzimas Src en un

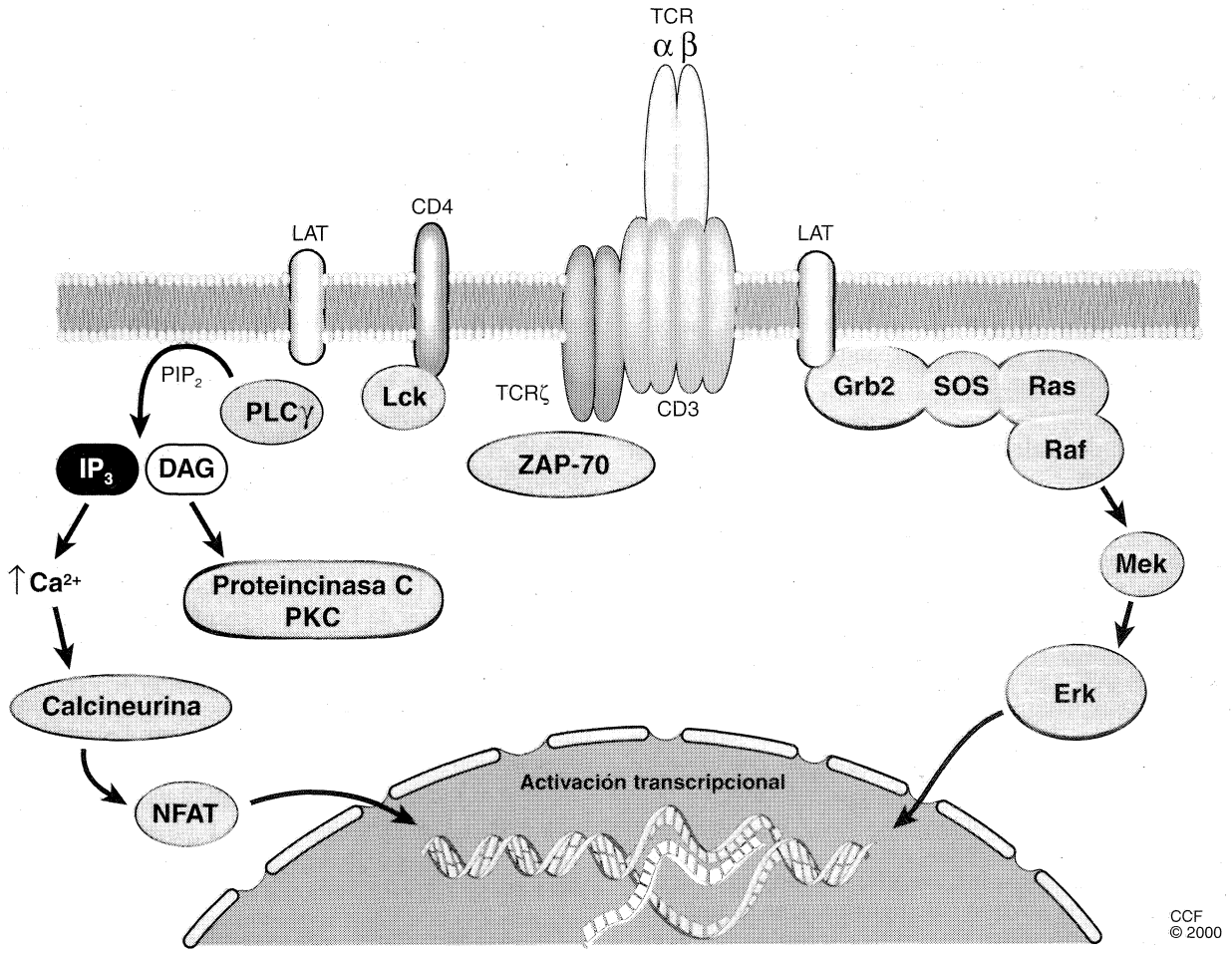


Fig. 9-7. Vía de transmisión de la señal inducida por el receptor de la célula T (TCR). La unión del antígeno a las cadenas α/β del TCR causa la activación de Lck, que a su vez produce la fosforilación del TCRζ y el reclutamiento y la activación de otra tirosincinasa, ZAP-70. Esta cinasa fosforila las moléculas adaptadoras lisolecitina aciltransferasa (LAT) y SLP- 76 (no mostrado). LAT luego recluta la fosfolipasa C γ (PLCγ) a la membrana donde cliva su sustrato fosfatidilinositol-4-fosfato 2 (PIP_2) en inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG). IP_3 aumenta el calcio intracelular que activa la calcineurina fosfatasa. La calcineurina activada luego defosforila el factor de transcripción NFAT, que luego se trasloca al núcleo. La liberación de DAG conduce a la activación de la proteincinasa C (PKC). El LAT fosforilado también se une a Grb2 que recluta el factor de intercambio del nucleótido de guanina SOS que activa el Ras. Luego, el Ras activado recluta Raf-1 en la membrana donde se activa. Entonces, Raf-1 fosforila y activa la cinasa Mek, que a continuación comienza la activación de otras cinasas en esta vía. El resultado final es la activación de varios factores de transcripción que inician la expresión génica. Erk, cinasa regulada por la señal extracelular; Mek, activada por mitógeno; NFAT, factor nuclear de células T activado; ZAP, proteína tirosincinasa asociada a la cadena zeta. (Copyright © 2000 Cleveland Clinic Foundation.)

estado inactivo. El efecto negativo de Csk sobre la función de la Src cinasa puede revertirse por la proteína tirosina fosfatasa CD45 que está implicada en la transmisión de la señal del receptor en las células T. Esto implica la eliminación del grupo fosfato del residuo tirosina inhibidor de la Src cinasa.

La activación más eficaz del TCR requiere la interacción con las moléculas correceptoras CD4 y CD8 que actúan para atraer Lck en proximidad íntima con los dominios citoplasmáticos del complejo TCR (Weiss y Littman, 1994; Van Leeuwen y Samelson, 1999; Myung y col., 2000; Kane y col., 2000). Una vez activada, Lck fosforila los residuos tirosina en el ITAM del CD3 y de las cadenas ζ del TCR, que entonces proporcionan el sitio de anclaje para la tirosincinasa ZAP-70. Luego del reclutamiento al TCR, ZAP-70 se activa como resultado de la fosforilación en sus numerosos residuos de tirosina, ya sea por Lck o Fyn. La ZAP-70 activada conduce luego a la activación del adaptador LAT (eslabón de la activación en las células T - linker of activation in T cells) y SLP-76. LAT es una proteína transmembrana expresada en las células T y NK. Es una proteína de unión-dominio SH-2 crítica, involucrada en la transmisión de la señal desde la membrana hacia los blancos. LAT es esencial para acoplar el TCR a la fosfolipasa C(PLC)-γ1-Ca^{2+} y las vías de transmisión de la señal Ras. SLP-76 es otra proteína adaptadora que también es importante para la fosforilación de la tirosina inducida por TCR de PLC-γ1, la acumulación de fosfato de inositol, la movilización de Ca^{2+} y la activación de Ras. Así, las proteínas adaptadoras ayudan a expandir la señal desde la membrana hasta el núcleo.

Activación del calcio y la proteincinasa C intracelulares

La fosforilación de la enzima PLC-γ es un acontecimiento crítico para la transmisión de la señal de activación desde la membrana hacia los objetivos (Myung y col., 2000). Una vez activada, PLC-γ cliva el fosfolípido fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP_2) unido a la membrana en dos componentes activos: inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG). IP_3 induce la liberación de Ca^{2+} al interior del citosol desde los sitios de almacenamiento dentro del retículo endoplasmático, que eleva los niveles intracelulares de Ca^{2+}. Este acontecimiento también conduce a la apertura de los canales del calcio en la membrana plasmática, lo que aumenta aún más los niveles de Ca^{2+}. **El calcio intracelular elevado produce la activación de la enzima calcineurina, que es una proteinfosfatasa citosólica de serina y treonina que regula la activación de una familia de factores de transcripción denominados *NFAT* (factor nuclear de células T activadas).**

El NFAT transduce las señales de calcio no solo en los linfocitos T sino también en células B, NK, monocitos y células no hematopoyéticas, incluso en las del aparato cardiovascular y el sistema nervioso (Jain y col., 1993; Zhu y McKeon, 2000). Están presentes cuatro genes separados que codifican NFAT diferentes: NFAT1/p, NFAT2.c, NFAT3 y NFAT4. **NFAT, junto con otros factores de transcripción, desempeña un papel crítico en la activación de la célula T y en la expansión clonal mediante la activación del gen de la interleucina-2.** La forma inactiva de NFAT está retenida en el citoplasma y es incapaz de traslocar al núcleo debido a que su secuencia de localización nuclear se fosforila en serina y treonina. La calcineurina está compuesta por una subunidad catalizadora y una reguladora, y se activa por el reclutamiento de calmodulina unida a calcio. La asociación de calmodulina con calcineurina altera la estructura de la subunidad catalizadora, lo que conduce a la activación de su actividad de fosfatasa. Luego, la calcineurina desfosforila la secuencia de localización nuclear del NFAT, lo que permite que el factor de transcripción se pueda traslocar al interior del núcleo.

NFAT es importante para la activación de la célula T y, debido a su papel en la regulación de genes críticos en este proceso (p. ej., IL-2, protooncogenes *c-myc* y receptores de citocina), es un blanco para la supresión inmune en el contexto del alotrasplante (Matsuda y Koyasu, 2000). **Los fármacos inmunosupresores ciclosporina y tacrolimos (FK-506) actúan mediante el bloqueo de la vía NFAT.** La ciclosporina es un péptido pequeño, cíclico, derivado de los hongos, que tiene actividad inmunosupresora una vez que forma un complejo con su receptor citoplasmático, la ciclofilina, una proteína citosólica ubicua. La actividad de FK-506 también depende de la unión a su receptor, las proteínas de unión-FK. **Se sabe que los complejos activos, ciclosporina/ciclofilina y proteína de unión-Fk/FK-506, bloquean la traslocación nuclear de NFAT mediante la unión a la subunidad catalítica de la calcineurina e inhibiendo su actividad de fosfatasa.** Se considera que la actividad inhibidora de la ciclosporina y el FK-506 es la supresión del factor de crecimiento IL-2. Además de la vía de la calcineurina/NFAT, parece que la ciclosporina también puede bloquear la activación de la célula T mediante el bloqueo de la activación del factor de transcripción JNK.

El clivaje de la PIP_2 por la enzima PLC-γ también genera la formación de DAG que permanece adherido a la superficie interna de la membrana plasmática (Myung y col., 2000). El DAG está involucrado en la activación de la proteincinasa C, una proteincinasa de serina/treonina que regula la traslocación nuclear de varios factores de transcripción, como NFκB. La proteincinasa C puede activarse más por la elevación del calcio intracelular como resultado de la liberación de IP_3.

Vía Ras

Otra vía importante, que es resultado de la activación de las tirosincinasas asociadas con el TCR, involucra la pequeña proteína Ras de unión al GTP (Genot y Cantrell, 2000). **Las proteínas Ras son protooncogenes descubiertos inicialmente debido a su efecto en el crecimiento de las células tumorales. Sin embargo, a comienzos de la década de 1990, se encontró que el Ras activado también aumenta en los linfocitos normales después de la activación. Ras es un componente esencial de las vías que activan los factores de transcripción involucrados en la inducción del gen de citocina.**

Esto incluye la familia AP-1 de los factores de transcripción que están compuestos por heterodímeros de los oncogenes *fos* y *jun*. Ras también regula otros factores de transcripción, como NFAT, Elk-1 y el factor de respuesta del suero. Ras también media las señales de TCR, importantes para el desarrollo de timocito y células B. Es más, los defectos en la activación de Ras se asocia con el desarrollo de una anergia de la célula T. Ras es una proteína de unión al nucleótido de guanina que adquiere con rapidez una forma cíclica desde un estado de GDP-unido inactivo a uno de GTP-unido activo. Ras tiene actividad de GTPasa que elimina un grupo fosfato del GTP para dejar la forma GDP-unido inactiva. La activación de Ras involucra un factor de intercambio de nucleótido de guanina y, una vez activado, induce una cascada de proteincinasas denominada cascada de *proteincinasas activadas por mitógenos* (MAP cinasa). Una de las vías del efector Ras mejor detallada está mediada por la MAP cinasa Raf-1. La activación por medio del TCR produce la fosforilación de la tirosina de LAT que se une a Grb2 y recluta el factor de intercambio de nucleótido de guanina SOS, que activa la proteína G de Ras. El Ras activado recluta Raf-1 en la membrana plasmática donde se activa. Luego Raf-1 fosforila y activa la Mek cinasa, que entonces activa a las MAP cinasas Erk1 y Erk2. Estos acontecimientos terminan por conducir a la activación de una variedad de factores de transcripción.

Transmisión de la señal en la célula B

El receptor en las células B que reconoce el antígeno y transmite la señal al núcleo para la expresión del gen está compuesto por una inmunoglobulina de la superficie celular que contiene cadenas H y L con regiones variables (Janeway y col., 1999). La molécula de inmunoglobulina se enlaza con dos proteínas (Igα e Igβ) que presentan un solo dominio amino terminal similar a la inmunoglobulina y un dominio transmembrana relacionado con una cola citoplasmática. Igα e Igβ están implicadas en la transmisión de la señal y contienen un ITAM cada una. Las Src cinasas Fyn, Blk y Lyn están asociadas con el receptor de la célula B y son responsables de la fosforilación de ITAM después de la fijación del antígeno. Es probable que la fosfatasa CD45 esté implicada en la eliminación de los fosfatos inhibidores provenientes de las Src cinasas y que en consecuencia permiten su activación. La transmisión de la señal a través de los receptores de inmunoglobulina está facilitada por moléculas de correceptores, como CD19, CD21 y CD81. CD21 es un receptor para las fracciones del complemento que pueden reconocer el complemento asociado con el antígeno unido al receptor de la inmunoglobulina. Estos complejos se entrecruzan con CD21 que entonces induce la fosforilación de la cola citoplasmática de CD19, lo que permite la unión de otras Src cinasas y de este modo refuerzan la transmisión de la señal del receptor. La próxima proteincinasa de tirosina implicada en la vía de la célula B es Syk, que induce la activación de PLC-γ que conduce a un aumento de los niveles de calcio intracelular y a la activación de proteincinasa C. Las tirosincinasas también son responsables de la activación de la vía de Ras. La activación de estas diversas vías conduce a la inducción de factores de transcripción que inician la expresión del gen requerida para la proliferación de células B y la función de efector.

Vía de transmisión de la señal de Jak/STAT

La familia Janus de las cinasas (Jak cinasas) y las proteínas STAT (transductor de la señal y activador de la transcripción – signal transducer and activator of transcription) son una de las vías principales de transmisión que regulan la expresión del gen de citocina (Schindler, 1999; Imada y Leonard, 2000). En los mamíferos hay cuatro Jak cinasas, Jak1, Jak2, Jak3 y Tyk2, que están asociadas en términos constitutivos con muchos receptores diferentes de citocina. Sin embargo, los diferentes receptores de citocina están regulados por Jak cinasas seleccionadas. Por ejemplo, se requieren Jak1 y Tyk2 para la transmisión de la señal del interferón (IFN)-α/β, mientras que el IFN-γ depende de Jak1 y Jak2. De manera recíproca, las citocinas cuyos receptores comparten γc (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15) utilizan Jak1 y Jak3, excepto IL-13 que utiliza Jak1, Jak2 y Tyk2. Las citocinas cuyos receptores comparten βc (IL-3, IL-5 y factor estimulante de las colonias de macrófagos y granulocitos [GM-CSF]), utilizan Jak2. La unión al ligando causa dimerización de las cadenas del receptor, lo que conduce a la activación de los Jak y a la fosforilación de los receptores que proporcionan sitios de anclaje para las proteínas STAT. Las STAT reclutadas son fosforiladas por los Jak y luego se traslocan al núcleo donde comienzan la transcripción. Se identificaron siete proteínas STAT distintas. Las diferencias en los dominios SH2 de las proteínas STAT determinan su selectividad para los diversos receptores de citocina.

La importancia biológica de los diferentes Jak y STAT se reveló por deficiencias en estas proteínas tanto en modelos de seres humanos como animales (Imada y Leonard, 2000). **Las mutaciones en Jak3 en los pacientes provocan inmunodeficiencia combinada grave (SCID) que es similar a la SCID ligada al cromosoma X, que se produce por una mutación en la cadena gamma del receptor de citocina común.** Los ratones deficientes ya sea en Jak1 o en Jak2 muestran mortalidad perinatal. Los deficientes en STAT1 muestran un defecto importante en las respuestas inmunes a los antivirales dependientes del interferón y a los antimicrobianos. Los ratones deficientes en STAT4 confirman que éste solo es activado por IL-12, como se ilustra por el hecho de que las células T de estos ratones no responden a la IL-12 y son defectivos en el desarrollo de Th1. Como era de prever, también se observó que los ratones deficientes en STAT6 tienen un compromiso en el desarrollo de una respuesta inmune de Th-2, debido a que IL-4 e IL-13 activan STAT6.

ACTIVACIÓN DE LA CÉLULA T Y FUNCIÓN EFECTORA

Luego del desarrollo en el timo, los linfocitos T siembran los tejidos linfoides periféricos, como bazo, gan-

glios linfáticos y tejido linfoide asociado con el intestino (GALT). Hasta que se activan por la fijación mediada por TCR del complejo antígeno/MHC específico en las APC profesionales, estas células T están en estado de latencia desde el punto de vista inmunitario y no expresan funciones inmunes. **La activación de las células T específicas y la generación de una respuesta inmune requieren el transporte de los componentes antigénicos al tejido linfoide. Para la inducción de la mayor parte de las respuestas inmunes mediadas por células T, las APC fundamentales son las células dendríticas, que se esparcen a lo largo de los tejidos periféricos** (Banchereau y Steinman, 1998). Mientras están situadas en los tejidos periféricos, las células dendríticas se hallan en un estado inmaduro y deben activarse para realizar las funciones inmunes de procesamiento y presentación del antígeno y el tráfico al tejido linfoide.

El sistema inmune evolucionó con componentes altamente regulados para controlar la activación de las células dendríticas y el transporte de material antigénico al tejido linfoide. **El traumatismo tisular, el depósito de material antigénico o ambos, como sucede en una infección microbiana, una vacunación o un aloinjerto de órganos en los tejidos periféricos, inducen una respuesta inflamatoria local. Esta inflamación se inicia por la producción de TNF-α e IL-1 como respuesta al traumatismo tisular, al reconocimiento de productos microbianos o a ambos factores** (Tracey y Cerami, 1994). Una consecuencia importante de esta respuesta es que la inflamación estimula la captura, el procesamiento y el transporte del antígeno a los tejidos linfoides. **Las células dendríticas intersticiales son activadas por el TNF-α para convertirse en células fagocíticas e ingerir trozos de material extraño y detritos tisulares. El material ingerido se procesa o degrada dentro de los compartimientos intracelulares especializados y los péptidos y los glucolípidos se presentan como complejos en asociación con las proteínas clases I o II codificadas por el MHC. El TNF-α producido durante la inflamación del tejido también estimula las células dendríticas para expresar los receptores para las citocinas quimiotácticas, o quimiocinas, que dirigen el tráfico de las células dendríticas a través de los vasos linfáticos aferentes y hacia las áreas de tejido linfoide con alto contenido de células T que drenan el sector** (Saeki y col., 1999).

Luego del tráfico al tejido linfoide, las células dendríticas que presentan complejos péptido-MHC segregan proteínas que atraen a las células T vírgenes para reconocer o "leer" la superficie de la célula dendrítica. **Durante la presentación del antígeno en los tejidos linfoides, las células T que expresan los receptores con especificidad para los péptidos presentados en asociación con las moléculas clase II del MHC (p. ej., células T CD4+) y las células T con especificidad para péptidos presentados en asociación con las moléculas clase I del MHC (p. ej., células T CD8+) son estimuladas para desarrollarse en células efectoras** (Germain y Margulies, 1993). Además de la unión al TCR de los complejos péptido-MHC, la activación de las células T vírgenes requiere para la actividad funcional otras interacciones receptor-ligando (Schwartz, 1992). Esta coestimulación la proporcionan diversos conjuntos complementarios de moléculas. Durante el período inicial de la sensibilización de la célula T, la unión al TCR de los complejos péptido-MHC clase II en la célula dendrítica estimula la célula T CD4+ para expresar el ligando CD154 que se une a una molécula coestimuladora CD40, expresada en términos constitutivos por las células dendríticas. La fijación de este par ligando-receptor estimula a la célula dendrítica para regular la expresión de las moléculas coestimuladoras B7-1, B7-2 o ambas, que se unen a una molécula expresada de manera constitutiva CD28, en la superficie de la célula T. Durante la sensibilización de muchas respuestas inmunes mediadas por células T CD8+, éstas no expresan CD40L durante la interacción péptido-MHC clase I. Sin embargo, se identificaron otras moléculas coestimuladoras para las células T CD8+ como el 4-BB1, que en algunas circunstancias pueden sustituir la ausencia de expresión de CD40L. La mayoría de las respuestas por células T CD8+ depende de la coestimulación mediada por B7 durante la sensibilización.

En la sensibilización de la célula T por las células dendríticas en los tejidos linfoides se producen muchos eventos regulados que favorecen el desarrollo óptimo de las respuestas inmunes mediadas por células T. Estos eventos incluyen la expresión de receptores para el factor de crecimiento en la célula T, la producción de factores de crecimiento adecuados, la expresión de moléculas que dirigen el tráfico de las células T sensibilizadas a los sitios inflamatorios y la producción de moléculas efectoras que median la respuesta inmune después de la llegada de las células T al sitio periférico de inflamación así como la interacción con células que expresan el complejo blanco péptido-MHC. Estas funciones inmunes pueden incluir la producción de varias citocinas o la expresión de funciones citolíticas en la que se inducen a las células blanco que expresan el complejo péptido-MHC específico a sufrir apoptosis durante la interacción con la célula T sensibilizada.

Expansión clonal de células T específicas

Dado que la frecuencia de las células vírgenes para un complejo particular péptido-MHC propio es muy baja (p. ej., 1 en 10^5 a 10^6 células T), el conjunto de células T reactivas necesita expandirse durante la sensibilización con el objeto de montar una respuesta inmune eficaz. **La mayoría de las células T vírgenes o latentes expresa constitutivamente el receptor común citocina con cadena gamma, que es un componente del receptor para muchas citocinas, como IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15** (Leonard, 1996). La cadena común gamma es el defecto blanco en la SCID relacionada con el cromosoma X. Además de la cadena gamma común, la mayoría de las células vírgenes expresa constitutivamente el receptor para IL-2 con cadena beta. La combinación de las cadenas beta y gamma forma un receptor complejo con afinidad baja para IL-2. **La fijación al TCR del ligando específico con la provisión de coestimulación durante la sensibilización de la célula T CD4+ induce la expresión del receptor para IL-2 con cadena alfa (CD25) en**

las células T. En combinación, las cadenas alfa, beta y gamma forman el receptor de unión a la IL-2 de alta afinidad. La fijación al TCR más la coestimulación también estimulan las células T CD4+ para producir IL-2, que se une al trímero de alta afinidad y estimula la proliferación clonal de las células T CD4+ de una manera autocrina (fig. 9-8). Esta serie de acontecimientos genera una rápida expansión del conjunto de células T CD4+ reactivas. La activación de las células T CD8+ vírgenes por lo general no induce el receptor para IL-2 con cadena alfa. **Si bien la expansión de células T CD8+ puede estimularse in vitro durante el cultivo con IL-2, un factor de crecimiento diferente, IL-15, parece ser crítico para la proliferación de la célula T CD8+ virgen durante la sensibilización in vivo** (Kennedy y col., 2000). **Para la expansión de las células T CD8+ reactivas, la fijación al TCR del complejos péptido-MHC clase I estimula la expresión regulada positiva de la cadena alfa del receptor IL-15. En lugar de producirla las células T, a la IL-15 la elaboran diversas células no linfoideas, como fibroblastos, células epiteliales y células dendríticas.**

Después de la sensibilización inicial y la expansión del conjunto de células T reactivas-péptido-MHC, las células T evolucionan en células con función efectora. Estas últimas median y regulan las respuestas inmunes mediante dos actividades: la producción de citocina y la expresión de la función citolítica. Estas funciones efectoras son expresadas entonces por las células T sensibilizadas con el antígeno luego de la interacción con las células blanco que expresan el ligando específico péptido-MHC en los tejidos periféricos durante el desarrollo de la respuesta inmune.

Producción de citocinas

Durante la sensibilización con el antígeno, las células T CD4+ evolucionan en células productoras de citocinas del tipo 1 (p. ej., células Th1) o en células que producen citocinas tipo 2 (p. ej., células Th2) (O'Garra, 1998). **Las citocinas tipo 1 incluyen IFN-γ y TNF-β (también denominado linfotoxina), y son componentes fundamentales de las respuestas inmunes mediadas por células, en particular en respuesta a los parásitos intracelulares y a la hipersensibilidad de tipo retardada a la tuberculina** (cuadro 9-3). La citocina prototipo tipo 1 IFN-γ induce varios acontecimientos proinflamatorios entre los que se incluyen el aumento de la expresión estimulante del MHC clases I y II, la producción estimulante de moléculas intracelulares requeridas para el procesamiento y la presentación del antígeno y las actividades proinflamatorias estimulantes de macrófagos como la producción de superóxido y óxido nítrico, que ayudan a destruir bacterias a los macrófagos que las fagocitan. Estas funciones inflamatorias también

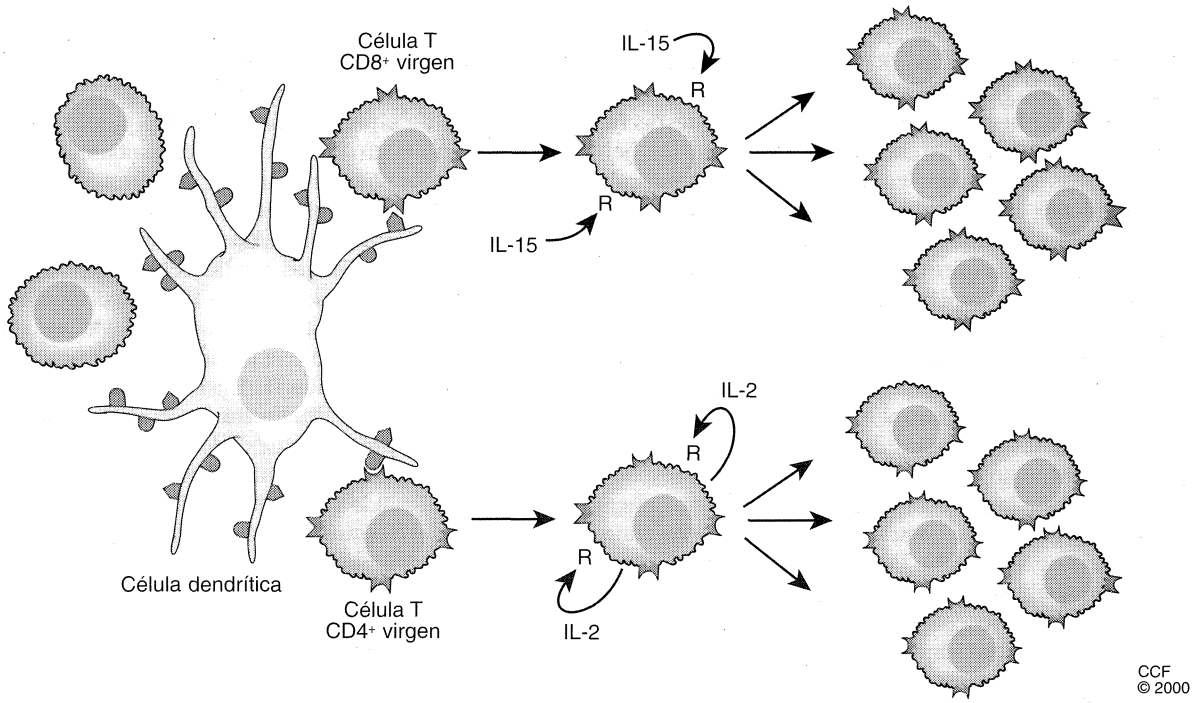


Fig. 9-8. La activación de las células T vírgenes CD4+, CD8+ o ambas, por las células dendríticas producen la proliferación de clones de células T reactivas. Después de migrar de los tejidos periféricos a los tejidos linfoides, las células dendríticas que presentan los péptidos extraños en el contexto de las moléculas clase I, clase II o ambas del MHC activan las células T CD8+ y CD4+ que portan los receptores con especificidad para el complejo péptido/MHC. Esta activación incluye la regulación en más de los componentes del receptor para el factor de crecimiento que aumentan la afinidad de este receptor. Además de la expresión de CD25 y los receptores para interleucina 2 (IL-2) de alta afinidad, las células T CD4+ activadas producen IL-2, que se utiliza de una manera autocrina para dirigir la proliferación clonal de la célula T CD4+ activada. Durante la activación se estimulan las células T CD8+ para expresar la cadena alfa del receptor para IL-15 que forma el receptor de alta afinidad para este factor de crecimiento. Al contrario de lo que sucede con la expansión de las células T CD4+ mediada por IL-2, la IL-15 no es producida por la célula T CD8+ sino por las células dendríticas y las de la estroma en el tejido linfoide. (Copyright © 2000 Cleveland Clinic Foundation.)

Cuadro 9-3. *Citocinas representativas*

Citocina	*Fuente celular*	*Actividades principales*
IL-1	Macrófagos, células endoteliales, queratinocitos	Regulación en más de la expresión de las moléculas de adhesión Estimulación de la producción de quimiocinas Activación de macrófagos y células T
IL-2	Células T	Activación de células NK y factor de crecimiento de células T
IL-4	Células T CD4+ y CD8+ tipo 2	Factor de crecimiento de células T Factor de crecimiento de células B Cambio de clase de la Ig a IgE
IL-5	Células T CD4+ y CD8+ tipo 2	Estimulación del desarrollo de eosinófilos
IL-6	Células T CD4+ tipo 2, macrófagos	Estimulación de las proteínas de fase aguda Activación de los linfocitos
IL-10	Células T Th2 y Th3, macrófagos	Inmunosupresión
IL-12	Macrófagos, células dendríticas	Estimulación de la producción de IFN-γ
IL-13	Células T CD4+ tipo 2	Inflamación alérgica Regulación en más de la expresión de VCAM-1
IL-15	Fibroblastos, células endoteliales, células dendríticas	Factor de crecimiento de las células T CD8+
TNF-α	Células T, células NK, macrófagos	Regulación en más de la expresión de las moléculas de adhesión Estimulación de la producción de quimiocinas Inflamación
TNF-β	Células T CD4+ y CD8+ tipo 1	Activación de macrófagos Citólisis
IFN-γ	Células T CD4+ y CD8+ tipo 1 y células NK	Activación de macrófagos Regulación en más de la expresión de moléculas de adhesión Producción de células T quimiotácticas Inhibición de células Th2
GM-CSF	Células T, células NK, células B, macrófagos	Estimulación de macrófagos y desarrollo de granulocitos
TGF-β	Células T, células B, mastocitos, macrófagos	Inmunosupresión

GM-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos; IFN-γ, interferón γ; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; células NK, células natural killer; TGF-β, factor de crecimiento transformador-β; Th, célula T helper; TNF, factor de necrosis tumoral; VCAM, molécula de adhesión celular muy tardía.

son componentes importantes de muchas enfermedades autoinmunes específicas de órganos. **Las citocinas tipo 2 son IL-4, IL-5, IL-6 e IL-9, componentes fundamentales en las respuestas alérgicas y en las respuestas inmunes contra parásitos extracelulares como los helmintos.** Estas actividades comprenden la estimulación del crecimiento y la función de eosinófilos y mastocitos, e implican la liberación de histamina y otras moléculas que participan en las respuestas alérgicas. La IL-4 también es un estímulo importante del crecimiento de las células B.

Las citocinas de tipos 1 y 2 también influyen en el isotipo de anticuerpo producido por las células B durante una respuesta inmune. En general, las citocinas tipo 1 desvían las respuestas de anticuerpos a las que fijan el complemento y a las que participan en la respuesta inmune mediada por células, las cuales son fundamentales para la protección contra los patógenos intracelulares, como la opsonización. Por el contrario, las citocinas tipo 2 estimulan la producción de IgE y otros anticuerpos implicados en las reacciones alérgicas. Es obvio que el fenotipo de la producción de citocina del linfocito T tendrá un efecto importante en la evolución de las respuestas inmunes contra los agentes infecciosos, así como las secuelas de la respuesta.

El factor más importante que influye en el desarrollo de las células T CD4+ a células Th1 o Th2 son la clase de citocinas que se hallen presentes durante la sensibilización por la APC (fig. 9-9). Dentro de las 48 horas de la exposición inicial por las células dendríticas, las células T CD4+ se polarizan a la producción de citocina tipo 1 o tipo 2 (o sea, células Th1 o Th2). **La producción de la citocina IL-12 por las células dendríticas que presentan el antígeno es un factor crítico para desviar el desarrollo de células T CD4+ al fenotipo productor de citocina tipo 1** (Gately y col., 1998). La IL-12 es un dímero de 75 kD con dos subunidades p35 y p40 unidas por puentes disulfuro. En términos constitutivos a la subunidad p35 la producen muchas células, mientras que la elaboración de la subunidad p40 está restringida a los macrófagos y a las células dendríticas. La inducción de la expresión p40 y la producción del heterodímero IL-12 por estas células se estimula por los productos microbianos y por la unión de CD40 durante la interacción con las células T. En ausencia de IL-12 o en presencia de IL-4, el desarrollo de célula T CD4+ se desvía al fenotipo productor de citocina tipo 2. La fuente de esta IL-4 durante la sensibilización de las células Th2 no es clara pero puede ser mantenida por células que expresan al menos ciertas propiedades de células NK y algunas de células T: las células NK-T. Otros factores también pueden influir en el desarrollo de células T CD4+ a células Th1 versus Th2, son la dosis del antígeno y el tipo de coestimulación proporcionados durante la sensibilización.

Las células T CD8+ sensibilizadas con el antígeno in vivo por lo común inducen células productoras de IFN-γ. Al contrario de lo que sucede con las células T CD4+, el desarrollo de las células CD8+ a células productoras de IFN-γ no depende de la presencia de IL-12 durante la sensibilización. Puede promoverse in vitro el desarrollo de células T CD8+ para la producción de tipo 1 versus tipo 2 durante la estimulación antigénica en presencia de IL-12 o IL-4, respectivamente. Las células T CD8+ pro-

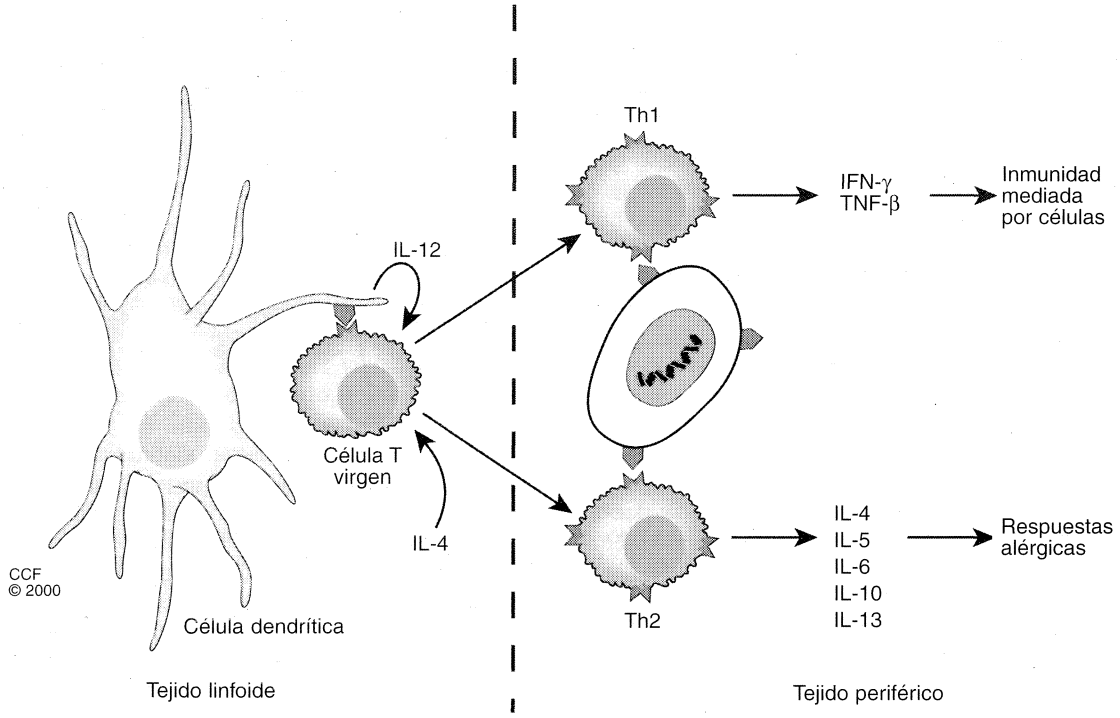


Fig. 9-9. El ambiente de citocinas durante la sensibilización del péptido-MHC clase II influye desviando el desarrollo de la célula T CD4+ a célula T helper (Th1) o Th2. Después de migrar desde los tejidos periféricos a los tejidos linfoides, las células dendríticas que presentan el péptido extraño en el contexto de las moléculas clase II del MHC activan las células T CD4+ específicas para desarrollar en células T efectoras inmunes. La producción de interleucina 12 (IL-12) por la célula dendrítica o la presencia de IL-12 durante la sensibilización de la célula T CD4+ inclina las células T CD4+ para desarrollarse en células Th1. Cuando se encuentra con el complejo péptido-MHC clase II específico en la periferia, las células Th1 se activan para producir citocinas tipo 1 como interferón gamma (IFN-γ) o factor de necrosis tumoral-β (TNF-β) durante el desarrollo de la respuesta inmune. La presencia de IL-4 en el ambiente de la sensibilización desvía las células T CD4+ para evolucionar en células Th2. Cuando se encuentra con el complejo péptido-MHC clase II específico en la periferia, las células Th2 se activan para producir citocinas tipo 2 como IL-4, IL-5 o IL-13 que promueven las respuestas inmunes del tipo alérgico. (Copyright © 2000 Cleveland Clinic Foundation.)

ductoras de IL-4 e IL-5 se aislaron de pacientes con la forma tuberculoide de lepra o SIDA, lo que puede indicar que la inducción de células T CD8+ que producen tipo 2 in vivo está limitada a ciertos estados de enfermedad.

Una faceta importante del sistema inmune es que las citocinas tipos 1 y 2 son contrarreguladoras (Sher y Coffman, 1992). **El IFN-γ inhibe la producción de IL-4, así como el desarrollo de células T CD4+ al fenotipo productor de citocina tipo 2. De manera similar, la IL-4 inhibe el desarrollo de células T CD4+ a células productoras de IFN-γ.** Durante las interacciones célula T-célula dendrítica, suceden muchos acontecimientos reguladores mediados por citocinas. Por ejemplo, la presencia de IL-12 induce la producción de IFN-γ que, a su vez, estimula la mayor expresión del componente β_2 del receptor de la IL-12 inducible. De manera alternativa, la presencia de IL-4 regula en menos la expresión de la subunidad β_2 del receptor, y el desarrollo de la célula T se desvía al fenotipo productor de citocina tipo 2. Además, la IL-12 estimula la producción por la célula T del factor de transcripción T-Bet, que estimula la elaboración de IFN-γ, mientras que la IL-4 estimula la producción de factores de transcripción c-Maf y GATA-3 que promueven la generación de IL-4. **Además de las poblaciones Th1 y Th2 de células T productoras de citocinas, se identificó una población nueva de células T CD4+ que produce IL-10 y factor de crecimiento transformador (TGF)-β en algunos sistemas experimentales y en los seres humanos** (Groux y col., 1997). **Estas citocinas y por consiguiente estas células T tienen potentes actividades moduladoras para las respuestas mediadas por Th1 y Th2.**

Citólisis de células blanco

El desarrollo de células T CD8+ con función citolítica es un componente fundamental de muchas respuestas inmunes contra tumores, virus y otros parásitos intracelulares. La citólisis de las células blanco infectadas es un mecanismo eficaz para inhibir la multiplicación de los parásitos intracelulares. **Hay dos mecanismos principales utilizados por las células T CD8+ para mediar la citólisis de las células que expresan el complejo péptido blanco-MHC clase I** (fig. 9-10). **Durante la sensibilización en el tejido linfoide, las células T CD8+ pueden evolucionar a células que contienen gránulos intracelulares, incluidas una proteína denominada perforina y una familia de serinesterasas, de las cuales la granzima B es la enzima prototipo** (Shi y

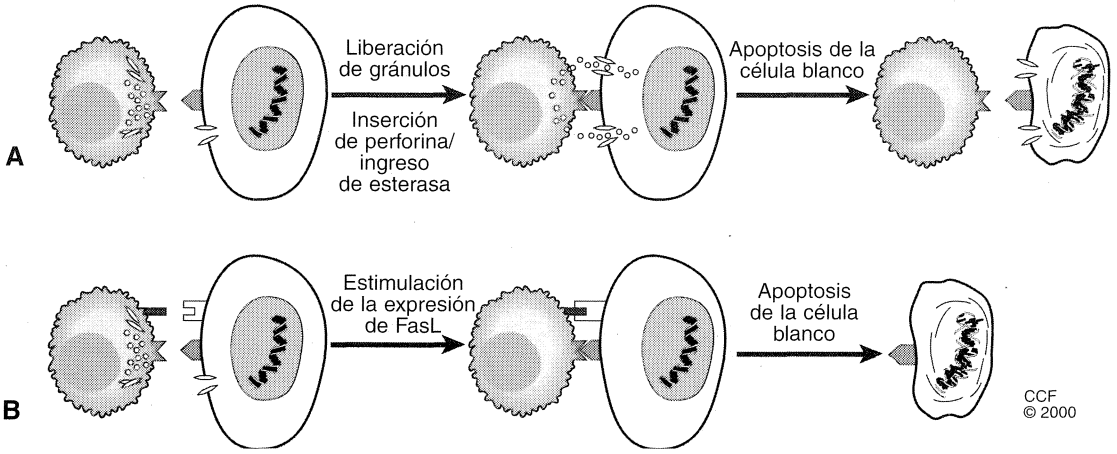


Fig. 9-10. Dos vías utilizadas por las células T CD8+ para mediar la citólisis de las células blanco. Después de sensibilizarse por acción de los complejos péptido-MHC clase I presentados por las células dendríticas en los tejidos linfoides, las células T CD8+ ingresan en los tejidos periféricos y median la citólisis de las células blanco que expresan el complejo de sensibilización péptido-MHC clase I. **A.** Luego del reconocimiento del complejo blanco en las células blanco, la célula T CD8+ se activa para liberar los gránulos citotóxicos que contienen perforina y serinesterasas, como granzimas A y B. Los monómeros de perforina forman un complejo en la membrana celular de la célula blanco, lo que permite que las serinesterasas ingresen en la célula blanco. Las enzimas activan las caspasas que promueven la apoptosis de la célula blanco. **B.** Luego del reconocimiento del complejo blanco en las células blanco, la célula T CD8+ se activa para expresar FasL. La interacción de FasL con los Fas en la superficie de la célula blanco estimula la inducción de la vía apoptótica y la muerte de la célula blanco. (**A** y **B**, Copyright © 2000 Cleveland Clinic Foundation.)

col., 1997). Luego de que el TCR se fija al complejo péptido específico-MHC clase I sobre una célula blanco, la célula T CD8+ se activa para liberar estos gránulos hacia la célula blanco. Los monómeros de perforina se polimerizan en la membrana de la célula blanco, lo que forma un poro. La granzima B ingresa entonces en la célula blanco y activa por vía enzimática las caspasas intracelulares como la caspasa 10, lo que conduce a la inducción de la apoptosis. La citólisis mediada por perforina y granzima B también es una función importante expresada por la célula NK durante las respuestas inmunes innatas y la vigilancia inmune. Otra proteína lítica en los gránulos de las células T y NK, la granulisina, es un componente importante de las respuestas mediadas por linfocito T CD8+ frente a las infecciones microbianas intracelulares (Stenger y col., 1998).

El segundo mecanismo citolítico importante está mediado por la expresión del ligando Fas (FasL), un miembro de la familia de proteínas del factor de necrosis tumoral (Sabelko-Downes y Russell, 2000). **FasL se induce en las células T luego del reconocimiento del TCR del complejo específico péptido-MHC. La unión de FasL con el receptor de Fas expresado por la célula blanco transduce una señal apoptósica que produce la muerte de la célula blanco.** Aunque la función citolítica se atribuyó sobre todo a las células T CD8+ durante las respuestas inmunes, hay evidencia considerable de que la expresión de perforina o granzima B por las células T CD4+ y de función lítica mediada por FasL, que puede ser un componente importante de las respuestas inmunes contra las células blanco que portan MHC clase II. La expresión de mRNA que codifica perforina y FasL se observa durante el rechazo de aloinjertos renales y es un indicador confiable de una respuesta de rechazo aguda continua.

Cambios fenotípicos en las células T durante la activación mediada por el receptor de la célula T

Además de las alteraciones en la función inmune, la sensibilización induce muchos cambios fenotípicos en las células T. Como se mencionó para la expansión clonal de células T reactivas y su desarrollo a células con función inmune efectora se necesita la expresión de receptores de alta afinidad para los factores de crecimiento. Un antígeno de activación, CD69, se expresa en el transcurso de pocas horas luego de la fijación del TCR, y esta expresión desaparece dentro de las 18 horas de su aparición inicial. **Una vez que las células T se sensibilizaron para el complejo péptido-MHC específico, es esencial que puedan llegar a los sitios en el tejido periférico donde se necesita una respuesta inmune. Durante la activación, las células T modulan en menos la expresión de CD62L, un receptor que facilita el ingreso de la célula T en los ganglios linfáticos. La activación también estimula las células T para expresar las moléculas de adhesión y los receptores de quimiocina que dirigen las células a la inflamación en el endotelio vascular.** Estas moléculas y su papel en la respuesta inmune se comentan con detalle más adelante. El análisis fenotípico de las células T circulantes se utiliza a menudo en el diagnóstico de respuestas inmunes continuas, como sucede durante una infección o una enfermedad autoinmune.

Células de memoria

Durante la activación y la expansión clonal de las células T específicas, una parte del conjunto evoluciona hacia una población de células T de memoria (Dutton y col., 1998). **Al contrario de lo que sucede con el**

desarrollo de células T efectoras durante el curso de una respuesta inmune primaria, la población de linfocitos T de memoria tiene una vida prolongada. Esto produce un aumento en la cantidad de células T reactivas en comparación con las células T progenitoras originales que no tuvieron contacto previo con el antígeno. Todavía no está claro si las células T de memoria se originan de las células precursoras específicas o de un conjunto de células T efectoras primarias de vida prolongada, y en muchos laboratorios se está investigando. **Desde el punto de vista fenotípico, las células T de memoria expresan una forma de peso molecular elevado de CD45, CD45ROA, mientras que las células vírgenes expresan la forma de peso molecular bajo, CD45RA. Además de una mayor cantidad con respecto al precursor, las células T de memoria tienen un umbral más bajo de activación y requieren menos complejo antígeno-MHC para convertirse en activadas.** Luego del reencuentro con el ligando específico, las células T de memoria se expanden y desarrollan con más rapidez a células T efectoras que las vírgenes. Al contrario de lo que sucede con las células T efectoras generadas durante una respuesta inmune primaria, las células T de memoria pueden expresar también numerosas funciones inmunes efectoras.

Al igual que con las células T, la activación de las células B que no tuvieron contacto con el antígeno produce el desarrollo de un conjunto de células B de memoria. La activación ulterior de los linfocitos B de memoria provoca la generación más rápida de respuestas que durante las respuestas primarias. **Al contrario de lo que se observa con las células T de memoria, los anticuerpos producidos por las células B de memoria tienen una mayor afinidad, resultado de hipermutación somática de los genes de la región V de la célula B de memoria** (Wagner y Neuberger, 1996). **Además, los isotipos de anticuerpos producidos por las células B de memoria (p. ej., IgG e IgA) son diferentes de los generados durante las respuestas primarias de células B (p. ej., sobre todo IgM con algo de IgG).** El propósito de la vacunación es inducir poblaciones de memoria de células T y B, de modo que, en la infección con el agente microbiano, se monte una respuesta inmune protectora rápida y con un espectro más amplio de mecanismos efectores protectores.

APOPTOSIS. MUERTE CELULAR PROGRAMADA

Vía del receptor de muerte

La apoptosis es un mecanismo por el cual un organismo elimina las células envejecidas, dañadas y autoinmunes, o las que ya no se requieren en los pasos ulteriores de diferenciación (Ashkenazi y Dixit, 1998; Scaffidi y col., 1999). Muchos estímulos inducen la apoptosis y varias vías intracelulares conducen de ésta a la fase efectora final del proceso. **Las proteínas responsables de ejecutar el "suicidio programado", las caspasas, son en esencia comunes a todos los estímulos y vías, y median las alteraciones nucleares y citoplasmáticas características de la muerte celular apoptótica.** En forma gradual se están definiendo los papeles específicos de cada miembro de la cascada de caspasas, donde las caspasas 3, 6 y 7 se identificaron como efectores terminales que median la fragmentación del DNA y la condensación de la cromatina. La cascada de la caspasa se definió mejor en las vías del Fas (CD95) y del receptor del factor de necrosis tumoral (CD120a) (fig. 9-11).

Fas y TNFR1 pertenecen a la superfamilia génica del receptor del factor de necrosis tumoral y contienen una secuencia citoplasmática denominada *dominio de muerte*. Los dominios de muerte permiten que los receptores de muerte pongan en funcionamiento la maquinaria de la apoptosis de las células. Se sabe que la interacción entre el receptor Fas (Apo-1/CD95) y su ligando (Fas-L/CD95-L) regula diversos tipos de apoptosis fisiológica. Los linfocitos utilizan los Fas-L no solo como un mecanismo efector citotóxico para inducir la apoptosis en blancos que expresan Fas sino también para disminuir la respuesta inmune una vez que se eliminó el antígeno blanco. La inducción de la apoptosis mediada por Fas/Fas-L también es un mecanismo eficaz de la homeostasis de células T que puede eliminar los clones autorreactivos. Fas/Fas-L también participa en la muerte de las células inflamatorias en sitios inmunes privilegiados. La fijación de TNFR1 con su ligando TNF activa los factores de transcripción NFκB y AP-1, lo que conduce a la inducción de genes proinflamatorios e inmunomoduladores críticos para el desarrollo de una respuesta inmune. Al contrario de lo que se observa con el Fas, el TNF no induce la apoptosis por la vía TNFR1, a menos que esté bloqueada la síntesis de proteínas, lo que sugiere que genes antiapoptóticos preexistentes pueden bloquear la vía apoptósica.

La oligomerización de Fas (o, en ciertas condiciones, TNFR1) produce el reclutamiento directo o indirecto, respectivamente, de los dominios de muerte asociados con Fas que, a su vez, activa la caspasa-8. El empleo de inhibidores selectivos permitió descubrir una cascada de proteasa ramificada en la vía de Fas, en la que la caspasa-8 activa las caspasas 3 y 7 y, la caspasa 3, activa la caspasa 6. Las caspasas 3 y 6 cumplen papeles específicos en los cambios nucleares que acompañan a la apoptosis, mientras que la caspasa-7 fue responsable de la transición de la permeabilidad mitocondrial y la retracción citoplasmática.

Vía mitocondrial

En muchos escenarios de apoptosis, los cambios en la mitocondria desempeñan un papel integral en el proceso de muerte celular (Green y Reed, 1998). Mientras las caspasas pueden caracterizarse como las moléculas que median en forma directa la muerte celular apoptótica, la familia de proteínas Bcl-2 regula la apoptosis en el nivel mitocondrial. Los miembros antiapoptóticos de este grupo (Bcl-2 y Bcl-X_L) estabilizan algunas de las señales que inician la secuencia para la destrucción celular, mientras que otros en la familia (BAD, BAX) son proapoptóticos (Adams y Cory, 1998). Los miembros antiapoptóticos y proapoptóticos actúan mediante la modula-

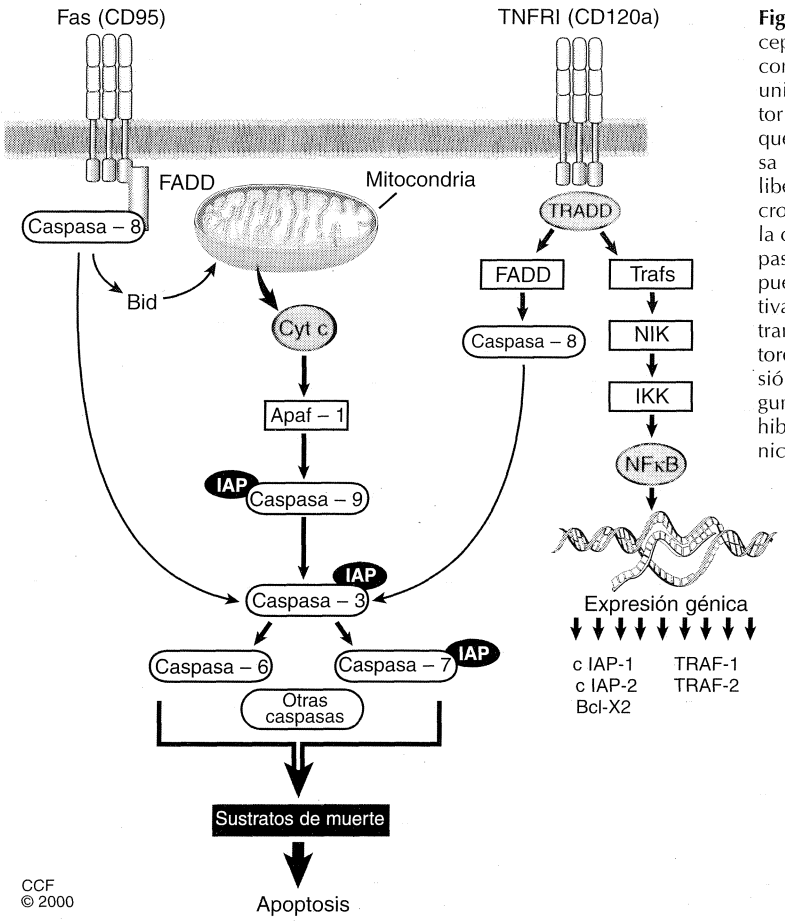


Fig. 9-11. Esquema de la activación del Fas y el receptor de factor de necrosis tumoral-1 (TNFR1) que conducen a la apoptosis. La unión de Fas produce la unión de FADD a los dominios de muerte del receptor Fas. Entonces, FADD recluta y activa la caspasa 8 que a su vez activa las caspasas en esta vía. La caspasa 8 también puede clivar Bid, que puede inducir la liberación de citocromo *c* de la mitocondria. El citocromo *c* se une a Apaf 1 y produce la activación de la caspasa 9 que entonces inicia la cascada de la caspasa hacia la apoptosis. La unión del TNFR1 también puede comenzar la vía de muerte por medio de la activación de la caspasa 8. También activa la vía de transmisión de la señal para la activación de los factores de transcripción NFκB. El NFκB regula la expresión de varios genes antiapoptóticos (p. ej., cIAP), algunos de los cuales pueden unirse a las caspasas e inhibir su actividad. (Copyright © 2000 Cleveland Clinic Foundation.)

ción diferencial de la liberación de citocromo-*c* de la mitocondria. La unión del citocromo-*c* con Apaf-l produce un cambio estructural que conduce a la interacción de Apaf-l con procaspasa-9 y la activación final de esta última inicia la cascada de la caspasa. Algunos miembros proapoptóticos de la familia Bcl-2 unen y desestabilizan en forma directa la membrana mitocondrial, mientras que otros heterodimerizan y antagonizan las proteínas antiapoptóticas que se extienden sobre la membrana. Además de estabilizar la membrana mitocondrial para impedir la liberación del citocromo-*c*, Bcl-2 también actúa en el citoplasma inhibiendo la activación de la caspasa-9. La sobreexpresión de Bcl-2 y Bcl-X_L mediante la transferencia del gen actúa de manera dominante obstaculizando la actividad de los miembros de la familia Bcl proapoptóticos expresados. También está claro que la vía de la mitocondria puede inducirse después de la activación de los receptores de muerte (Fas). El enlace entre estas vías es la proteína Bid, que es inactiva en el citosol pero puede clivarse en una forma activa por la caspasa-8. El fragmento activo de Bid se dirige a la mitocondria e induce la liberación de citocromo-*c*, lo que produce la activación de caspasas efectoras siguientes (Lu y col., 1998).

Regulación de la apoptosis por NFκB

La importancia de NFκB en la supervivencia del huésped se dilucidó por estudios que utilizan ratones noqueados con deleciones de miembros individuales de la familia NFκB (Barkett y Gilmore, 1999). Las células deficientes en RelA son mucho más sensibles a la apoptosis mediada por TNF en comparación con las del tipo salvaje. Este aumento de la sensibilidad a la apoptosis se revierte mediante la sobreexpresión de RelA. La inhibición de la activación de NFκB en las células T de ratones que también expresan una forma dominante/negativa de IκBα conduce a un aumento dramático en la apoptosis. La sensibilidad a la apoptosis mediada por Fas también está incrementada en las células T en la que está dañada la activación de NFκB.

Es probable que la susceptibilidad aumentada a la apoptosis en las células con un defecto en NFκB sea resultado de que el NFκB regula la expresión de genes antiapoptóticos (Deveraux y Reed, 1999). Esto incluye los factores asociados con TNFR 1 y 2 (TRAF-1 y TRAF-2), que se asocian con las regiones citoplásmicas de los miembros de la familia TNFR. TRAF-2 interactúa con transductores de la señal, posteriores en la secuencia que activan NFκB, mientras que TRAF-1 se requiere para el reclutamiento de los inhibidores celulares inducibles por NFκB de las proteínas de la apoptosis (cIAP-1 y cIAP-2). Las cIAP pueden unirse en forma directa y neutralizar las caspasas 3, 7 y 9, y se considera que desempeñan otros papeles antiapoptóticos más adelante en la secuencia como transductores de señales. Es interesante destacar que los niveles de expresión relativa de estas proteínas tam-

bién pueden afectar la supervivencia celular. Una vez unidos, TRAF-2 puede reclutar ya sea TRAF-1 o cIAP para las respuestas protectoras u otras, moléculas proapoptóticas capaces de inhibir la activación de TRAF-2 mediada por NFκB. Así, la expresión inhibida de TRAF-1, aunque existan niveles abundantes de TRAF-2, podría por sí sola mantener sensibles las células T a la muerte celular inducida por la activación (en inglés, activation-induced cell death, AICD). La sobreexpresión de TRAF-1, TRAF-2, cIAP-1 y cIAP-2 por transfección puede, en conjunto, inhibir la apoptosis observada cuando se suprime la activación de NFκB en las células sensibles a TNF. IEX-1L es otro gen dependiente de NFκB cuya transfección en mutantes con un defecto de NFκB también proporciona protección contra la apoptosis en algunos sistemas.

Otras moléculas antiapoptóticas con expresión dependiente de NFκB son Bcl-2, Bcl-X_L y Bfl-1/Al, miembros de la familia de proteínas Bcl. Si bien algunos miembros de la familia son proapoptóticas, se sabe que estas moléculas protegen contra la apoptosis inducida por los mediadores de transición de la permeabilidad mitocondrial y también se encontró que inhiben la activación de la caspasa-9. De nuevo, los niveles de expresión relativa de los miembros de la familia Bcl-2 proapoptóticos y antiapoptóticos tienen un impacto importante en la supervivencia celular.

TOLERANCIA DEL LINFOCITO

Los mecanismos de recombinación que generan receptores en los linfocitos T y B precursores producen la aparición de células que expresan receptores con reactividad a las proteínas propias. Si maduran y se activan en el tejido periférico, las células linfoides autorreactivas podrían causar daño considerable por la mediación de una enfermedad autoinmune. Además de la generación de clones de células T y B con reactividad a un gran número de antígenos diferentes, una característica esencial del sistema inmune es la presencia de mecanismos para eliminar o inactivar las células con especificidad para péptidos propios. El desarrollo de enfermedad autoinmune representa el fracaso de los mecanismos para mantener la falta de respuesta o tolerancia a las proteínas propias. De manera formal, la *tolerancia* puede definirse como la incapacidad del sistema inmune para reaccionar a un determinante específico después de un encuentro inicial con ese determinante. Así, el desarrollo de tolerancia genera la ausencia de reactividad del linfocito contra los ligandos reactivos del receptor con los que el sistema inmune se encontró con anterioridad. El sistema inmune evolucionó con diversos mecanismos para engañar la activación de los linfocitos T y B reactivos al antígeno. Como se mencionará más adelante, los mecanismos que median la tolerancia contra las proteínas propias pueden manipularse para diseñar estrategias con el fin de inducir tolerancia contra antígenos exógenos, como los aloantígenos expresados por los aloinjertos de órganos.

Tolerancia central

Un mecanismo importante que interviene en la tolerancia contra las proteínas propias es la deleción de las células T y B autorreactivas durante la maduración. Este mecanismo se denomina *tolerancia central*. La maduración de las células T se produce en el timo, y las células que sufren este proceso denominado *selección positiva* reciben señales para abandonar el timo y sembrar los tejidos linfoides periféricos, mientras que las que tienen reactividad alta para lo propio se delecionan o seleccionan de manera negativa (Sebzda y col., 1999). Estos procesos de selección comienzan cuando las células precursoras de las células T que se originan en el hígado fetal (en el feto y neonatos) y la médula ósea viajan hacia el timo. Dentro del ambiente tímico, las células precursoras reciben estímulos para comenzar la recombinación de los genes de las cadenas alfa y beta del TCR, que produce una serie inmensa (~10^8) de clones diferentes de células T. Los timocitos inmaduros expresan el receptor α/β así como los correceptores de CD4 y CD8, y se denominan células T *positivas doble* (p. ej., $CD4^+CD8^+$) en este estadio de desarrollo. La maduración se completa cuando los timocitos que portan el receptor reaccionan con las células que poseen MHC clases I y II en la corteza y la médula del timo, y se transforman en células T *positivas simples* (p. ej., $CD4^+$ o $CD8^+$). De estas interacciones se originan tres resultados posibles. Las células T que expresan receptores que no fijan los complejos péptido-MHC en el timo sufre apoptosis debido a la ausencia de señales de supervivencia producidas por las células tímicas. Las células T que expresan receptores con reactividad moderada hacia los complejos péptido propio-MHC reciben señales para sobrevivir; éstas son las células seleccionadas en forma positiva para migrar desde el timo y sembrar los tejidos linfoides periféricos para formar el repertorio de células T periféricas.

Por el contrario, las células T que expresan los receptores con reactividad muy alta para los complejos de péptido propio y moléculas de MHC reciben señales para sufrir la muerte celular programada y se seleccionan en forma negativa o delecionan del repertorio. En modelos animales se demostró que los defectos en la deleción de las células T autorreactivas provocan el desarrollo de enfermedad autoinmune manifiesta. **Los precursores de células B inmaduras que expresan receptores de inmunoglobulinas de superficie con reactividad hacia las proteínas propias se delecionan durante la maduración en la médula ósea de una manera similar a la que las células T se seleccionan en forma negativa en el timo** (Nemazee, 2000). La deleción de las células B autorreactivas en la médula ósea parece depender de la célula asociada más que del antígeno soluble.

Tolerancia periférica

La selección negativa no produce deleción de todos los linfocitos T y B autorreactivos durante la maduración. Un factor responsable del estado incompleto de este mecanismo es que no todos los péptidos propios pueden ser presentados por las células en el timo con las moléculas del MHC. El escape de las células T y B autorreactivas del timo y de la médula ósea imparte la necesidad de mecanismos para mediar la tolerancia de los clones de linfocitos autorreactivos en la periferia. Las formas de com-

pensación de la deleción incompleta de los linfocitos autorreactivos durante la maduración son los mecanismos que median la deleción (p. ej., agotamiento clonal y prohibición [veto] de la deleción mediada por células) o la inactivación (anergia clonal y supresión activa) de las células T y B periféricas.

Deleción periférica de las células T

Varios mecanismos median la deleción de las células T específicas para el antígeno en la periferia. **La administración de grandes dosis del antígeno estimula la proliferación rápida de células T reactivas, pero a esto le sigue con rapidez la apoptosis de las células reactivas. Esta forma de deleción por "agotamiento clonal" se demostró de manera experimental en modelos murinos que utilizan infecciones virales y se consideró que interviene en la eliminación de células T CD8+ reactivas al antígeno viral durante las infecciones por HIV** (Moskophidis y col., 1993). Es probable que el agotamiento clonal se produzca como respuesta a la gran cantidad de proteínas propias en la periferia, lo que actúa como apoyo para eliminar las células T autorreactivas que escaparon a la selección negativa durante la maduración en el timo.

Un mecanismo activo de deleción de la célula T en la periferia está mediado por células que expresan la función de "veto". Las células veto expresan las moléculas péptido-MHC blanco e inducen la muerte de las células T que interactúan con el complejo expresado. Las células que median la función veto también expresan cadenas CD8α, y se requiere la interacción de esta cadena con los dominios α3 de la clase I del MHC sobre las células T reactivas para inducir la muerte de las células T. Las células que mostraron expresar la función de veto son T CD8+, NK y las células dendríticas CD8α+.

Anergia clonal

La anergia clonal de células T es inducida por TCR que fija los complejos péptido-MHC en ausencia de señales estimuladoras (Schwartz, 1997). En el modelo de activación de células vírgenes de dos señales, la primera señal (p. ej., estimulación mediada por TCR) se proporciona en ausencia de la segunda señal (p. ej., coestimulación mediada por B7/CD28). La consecuencia principal de la inducción de anergia clonal es la incapacidad de la célula T anérgica de producir IL-2 en respuesta al encuentro ulterior con el ligando péptido-MHC específico. Así, estas células T son incapaces de expandirse en forma clonal y diferenciarse en células efectoras. En al menos algunos sistemas de modelos experimentales, las células T que permanecieron anérgicas pueden proliferar cuando se les proporcionan factores de crecimiento exógenos, como IL-2, y su proliferación continua en presencia de factores de crecimiento estimula el desarrollo a la función efectora, como producción de IFN-γ.

La anergia clonal de las células T puede inducirse mediante la fijación al TCR del antígeno específico-MHC presentado por las APC no profesionales, que no expresan las moléculas coestimuladoras; mediante las APC profesionales en reposo, que no expresan moléculas coestimuladoras; mediante la interacción con APC fijadas en forma química; o mediante el bloqueo mediado por las interacciones coestimuladoras, coestimulación mediada por CD28 o CD154 (Larsen y col., 1996). En algunos casos, la coestimulación también pueden proveerla otras interacciones receptor-ligando durante la sensibilización de las células sin contacto previo por las APC profesionales. La administración de anticuerpos contra las moléculas de adhesión, como ICAM-1 y LFA-1, y contra CD45RB durante la sensibilización con el antígeno induce la anergia clonal de células T específicas. La capacidad de inducir anergia clonal con estas estrategias destaca la importancia de un proceso altamente regulado de captura, procesamiento y presentación del antígeno por las APC profesionales que tienen la capacidad de proporcionar las señales coestimuladoras necesarias durante la sensibilización de la célula T. La anergia de las células B también es inducida por la unión del antígeno a la inmunoglobulina de superficie en ausencia de señales coestimuladoras que se requieren para la activación completa y el desarrollo de las células productoras de anticuerpos.

El bloqueo de la provisión de coestimulación durante la interacción del TCR con el péptido-MHC produce la alteración de muchos acontecimientos bioquímicos intracelulares observada durante la activación mediada por TCR de los linfocitos T. Estos acontecimientos implican la ausencia de activación de las cinasas como Lck y ZAP-70, la falta de fosforilación de los componentes CD3 y de activación de factores de la transcripción como AP-1 y NFAT. Estas alteraciones de la transmisión de la señal intracelular sugieren que la inducción de anergia clonal es un proceso activo. La capacidad de muchos inmunosupresores de bloquear la anergia clonal durante la interacción de la célula T virgen con los complejos péptido-MHC en ausencia de coestimulación apropiada es compatible con la inducción de anergia clonal como un proceso activo.

Además de la eliminación o la inactivación de linfocitos autorreactivos por medio de la activación del TCR, en ausencia de coestimulación, es obvio que esta característica del sistema inmune puede manipularse para inducir tolerancia y promover la supervivencia de aloinjertos, o mejorar la enfermedad autoinmune activa. **La inducción de anergia clonal mediante el bloqueo de la coestimulación forma la base de varias estrategias inmunosupresoras, en la actualidad en investigación, en el trasplante clínico y la enfermedad autoinmune. En muchos de estos estudios se utilizó CTLA-Ig, que se une a moléculas B7-1 y B7-2 con afinidad alta y bloquea la interacción con CD28 expresado por las células T en combinación con anticuerpos monoclonales contra CD154** (Leonard, 1996). Los estudios preclínicos para comprobar este enfoque fueron promisorios con respecto a la prolongación de la vida de aloinjertos en modelos primates no humanos. Además, las estrategias que combinan el bloqueo coestimulador con la inyección de médula ósea del donante en el momento del trasplante de aloinjerto parecen eficaces para inducir la tolerancia del receptor al injerto de aloantígenos.

Células T reguladoras

Un mecanismo activo de tolerancia mediada por células T con actividades supresoras o reguladoras negativa también puede inducirse para inhibir las respuestas inmunes contra antígenos propios y exógenos. El concepto de células T con función supresora o reguladora negativa fue concebido en un comienzo por Gershon (1975) en experimentos que utilizaban modelos murinos. Los ratones sensibilizados con dosis elevadas de antígeno no solo permanecieron sin responder a estímulos ulteriores con el antígeno original, sino que el estado de tolerancia pudo transferirse a animales sin contacto previo con el antígeno mediante células T provenientes de animales tolerantes. El tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD4 que no produce depleción también induce una población de células T $CD4^+$ que puede transferir tolerancia a los animales sin contacto previo con el antígeno. **En estudios más recientes se identificó una población de células T $CD25^+$ $CD4^+$ que inhibe la activación de células T periféricas contra antígenos propios. La depleción o la eliminación de estas células T reguladoras promueve el desarrollo de enfermedades autoinmunes en modelos animales de colitis y diabetes** (Salomon y col., 2000). En los seres humanos también se identificaron poblaciones similares de T $CD4^+$ reguladoras (también denominadas células Th3). Las funciones inmunosupresoras expresadas por estas células T reguladoras parecen estar mediadas, por lo menos en parte, por la producción de citocinas inmunosupresoras IL-10 y TGF-β, que pueden inhibir la función de las APC durante la sensibilización de la célula T.

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN Y TRÁFICO DE LINFOCITOS

Una característica fundamental del sistema inmune es la restricción impuesta sobre la migración de linfocitos T a través de los tejidos linfoides con respecto a los tejidos periféricos. Esta restricción depende del estadio de desarrollo o activación de la célula T. Como se menciona en detalle más adelante, el tráfico de las células vírgenes está restringido a los tejidos linfoides primarios. Es en estos tejidos las oportunidades de encontrar células dendríticas que presentan los complejos péptido extraño-MHC son más altas. Por el contrario, la activación de las células T capacita a éstas para reconocer y detenerse en los sitios de inflamación vascular. Esto permite que atraviesen la barrera del endotelio e ingresen en los tejidos periféricos, donde pueden necesitarse las funciones efectoras de las células T sensibilizadas durante una respuesta inmune.

El sistema linfoide está organizado en compartimientos de tejido linfoide primario y secundario. La médula ósea y el timo, donde se originan y desarrollan respectivamente los precursores de las células T son los tejidos linfoides primarios. Después de madurar en el timo, las células T siembran los tejidos linfoides secundarios, compuestos por el bazo, los ganglios linfáticos, las placas de Peyer y el GALT. De manera similar, después de madurar en la médula ósea, los linfocitos B siembran los tejidos linfoides secundarios donde forman los folículos.

Tráfico de células T vírgenes

En lugar de permanecer en forma pasiva en los tejidos linfoides, las células T que no tuvieron contacto previo con el antígeno o son vírgenes circulan a través de los tejidos linfoides secundarios por los linfáticos y los vasos sanguíneos (Picker y Butcher, 1992). Desde estos últimos ingresan en los tejidos linfoides secundarios mediante el uso de proteínas unidas a hidratos de carbono especializadas denominadas *selectinas.* **Las células T vírgenes expresan niveles elevados de selectina L (CD62L) que media la unión a su ligando: la adresina vascular del ganglio linfático periférico (PNAd). Ésta es producida por vénulas poscapilares especializadas, las vénulas con endotelio de pared alta (HEV), que drenan el ganglio linfoide.** La fijación CD62L-PNAd cesa la circulación de las células T, lo que permite que éstas atraviesen la barrera HEV e ingresen en las áreas corticales del ganglio linfático. Estas áreas tienen un alto contenido de APC profesionales como macrófagos y células dendríticas. A medida que las células T vírgenes se filtran a través de esta área, los TCR de cada célula pueden examinar la superficie de estas APC para el reconocimiento del ligando péptido específico-MHC que conduce a la activación celular. **Esta circulación restringida de células T vírgenes optimiza la oportunidad de encuentro de la célula T con las células dendríticas que presentan el ligando específico y es fundamental para una vigilancia inmune eficaz en presencia de un número bajo de células T específicas para cualquier complejo antígeno-MHC particular (~ 1 por cada 10^5 a 10^6 células).** A menos que la célula T encuentre el complejo activante apropiado presentado por una APC, las células T vírgenes salen del ganglio linfático por los linfáticos eferentes, y por último se transportan al interior del conducto torácico. Éste drena en los vasos sanguíneos y continúa el patrón de circulación del linfocito T virgen a través de los tejidos linfoides secundarios.

La activación de las células T induce la expresión regulada en más de la molécula de adhesión

La fijación en el TCR del ligando específico en asociación con la coestimulación apropiada durante la interacción con la APC conduce a la activación de la célula T. La activación induce dos cambios fenotípicos que alteran el patrón de migración de la célula T. Primero, la expresión del receptor guía del ganglio linfático CD62L es regulada en menos. Esto disminuye la capacidad de las células T de viajar dentro de los ganglios linfáticos y promueve la circulación de la célula T a través de los vasos sanguíneos. Segundo, se estimula la expresión de las moléculas que facilitan la adhesión de las células T sensibilizadas con el antígeno a los sitios inflamatorios en el endotelio vascular. Las células T y otros leucocitos viajan a través de la circulación bajo fuerzas de deslizamiento su-

mamente elevadas. **La expresión de estas moléculas de adhesión es crítica para mediar la detención de las células activadas sobre el endotelio vascular, el cual está expuesto a esta fuerza de flujo elevada, y facilitar el ingreso de la célula T en los tejidos periféricos** (Springer, 1994). Conjuntos complementarios de receptores en leucocitos y en células endoteliales colaboran para producir la detención de las células T activadas y otros leucocitos en los focos inflamatorios en el endotelio vascular. Estas moléculas incluyen selectinas y sus ligandos, adresinas e integrinas y sus ligandos, que son miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas.

Las moléculas de adhesión principales moduladas durante la activación celular de los leucocitos son las integrinas, una familia de dímeros asociados de manera no covalente compuestos por una cadena alfa y una beta común (cuadro 9-4). En las células T, el antígeno sensibilizante estimula la mayor expresión de CD11a, que se asocia con CD18 para formar la integrina LFA-1 o $\alpha_L\beta_2$. La activación de la célula T también induce la expresión de la integrina VLA-4 (antígeno de activación muy tardía-4) o $\alpha_4\beta_1$. **Además de sus funciones adherentes, las uniones de las integrinas pueden proporcionar las señales coestimuladoras durante la interacción de la célula T con la APC** (Ni y col., 1999). **La integrinas también se unen a las proteínas de la matriz extracelular y esta unión puede aumentar la función efectora de la célula T durante el desarrollo de una respuesta inmune.** La activación de los leucocitos, incluidas las células T, también regula en forma positiva la expresión de un receptor de unión de proteoglucano, el CD44. Los macrófagos y los neutrófilos también expresan LFA-1, así como CD11b en asociación con CD18 $\alpha_M\beta_2$, denominado con frecuencia Mac-1.

Además de las integrinas, las células T y otros leucocitos expresan moléculas de unión a la selectina que dirigen las células a los sitios inflamatorios en el endotelio vascular. **El ligando glucoproteico de selectina-P (PSGL-1) se expresa en los granulocitos y los linfocitos T, y es el ligando principal para la selectina-P en las células endoteliales** (Kansas, 1996). La expresión de estos ligandos también puede dirigir las células T a sitios tisulares distintos. Las células T activadas programadas para el tráfico a la piel también expresan el antígeno linfoide cutáneo (en inglés, cutaneous lymphoid antigen, CLA) que se une a la selectina E. Por el contrario, las células T que se dirigen a la mucosa del intestino expresan $\alpha4\beta7$ durante la sensibilización.

La activación induce la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales

Las células del endotelio vascular por lo general expresan niveles bajos de ligandos para las integrinas y otras moléculas de adhesión. **Durante la inflamación del tejido se activan las células endoteliales para producir varias citocinas, como TNF-α e IL-1** (Pober y col., 1986). **Estas citocinas estimulan las células endoteliales para expresar varias clases de moléculas de adhesión.** Las células endoteliales expresan dos selectinas diferentes que facilitan la adhesión de las células T activadas y otros leucocitos a la superficie del endotelio vascular. La selectina-P se preforma en vacuolas especializadas denominadas cuerpos de Weibel-Palade, y su expresión en la superficie se realiza después de la activación de las células endoteliales. En contraste, la activación de las células endoteliales inicia la transcripción y expresión de la selectina-E. Durante la activación, la expresión de miembros de moléculas de adhesión de la superfamilia de las inmunoglobulinas por parte de las células endoteliales también está regulada en más. Estas moléculas incluyen ICAM-1 y la molécula de adhesión celular muy tardía (VCAM)-1. Otro miembro de esta familia, ICAM-2, se expresa de manera constitutiva en la superficie de la célula endotelial y no es regulado en más por las citocinas proinflamatorias como TNF-α e IL-1 durante los procesos inflamatorios.

Interacciones entre la célula T y la célula endotelial

La adhesión de las células T y otros leucocitos durante la respuesta a la inflamación en el endotelio vascular es un proceso altamente regulado (Ebnet y col., 1996). Esta adhesión comienza con la expresión regulada de las moléculas de adhesión y sus ligandos en los leucocitos y las células endoteliales. Cuando los leucocitos circulan por el vaso, la activación de las selectinas traba las células y enlentece su movimiento de rotación a lo largo de la superficie endotelial (fig. 9-12). **Después de que la adherencia mediada por la selectina retarda el movimiento celular, la unión de las integrinas a los contrarreceptores de la superfamilia de las inmunoglobulinas produce la detención de las células T en el endotelio vascular. Durante este proceso se requiere la fijación en el leucocito de las citocinas producidas por las células endoteliales, incluidas la IL-8 y las qui-**

Cuadro 9-4. *Integrinas representativas*

Cadenas α /β	*Nombre común*	*Designación CD*	*Ligando*
αLβ2	LFA-1	CD11a/CD18	ICAM-1; ICAM-2; ICAM-3
αMβ2	MAC-1	CD11b/CD18	ICAM-1; fibronectina
α4β1	VLA-4	CD49d/CD29	VCAM-1; fibronectina
α5β1	VLA-5	CD49e/CD29	Fibronectina
α4β7	LPAM-1		VCAM-1; MAdCAM-1

CD, cúmulo de diferenciación; ICAM, molécula de adhesión intercelular; LFA, antígeno de leucocito funcional; LPAM, molécula de adhesión a la lámina propia; MAC, quimiocina de atracción de macrófagos; MAdCAM, molécula de adhesión celular a la adresina de la mucosa; VCAM, molécula de adhesión a la célula vascular; VLA, antígeno muy tardío.

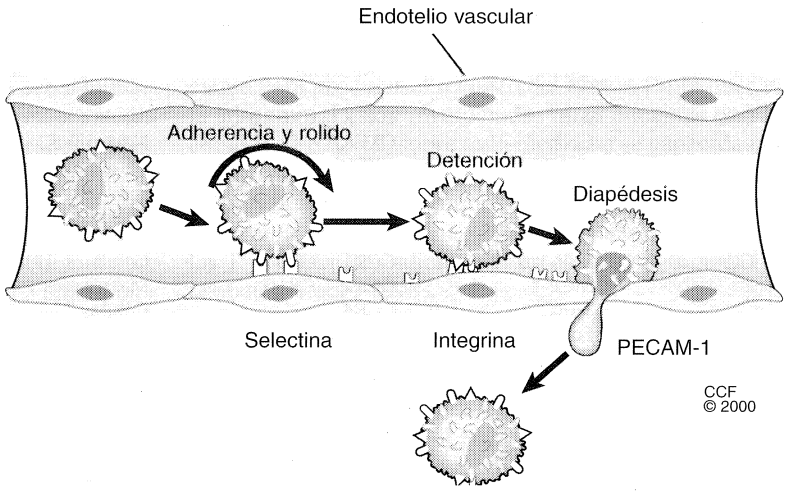


Fig. 9-12. Adhesión de los leucocitos a los sitios de inflamación vascular. Durante la inflamación se activan las células endoteliales vasculares expresando las moléculas de adhesión, como selectinas y ligandos para integrinas y varias quimiocinas diferentes. A pesar de las fuerzas de flujo, los leucocitos en la circulación muestran una reducción en la velocidad gracias a la adherencia mediada por la selectina en el endotelio. A medida que los leucocitos ruedan a lo largo de la superficie del endotelio vascular, las integrinas expresadas son activadas por las quimiocinas endoteliales, y la interacción de las integrinas con sus ligandos producen la detención del leucocito. Por medio de las interacciones homotípicas de las plaquetas y la molécula de adhesión a la célula endotelial 1 (PECAM-1) sobre la superficie del leucocito y de la célula endotelial, el leucocito transmigra a través de la barrera de la célula endotelial vascular. (Copyright © 2000 Cleveland Clinic Foundation.)

miocinas de activación y regulación (TARC) y del timo para la activación de las integrinas (Campbell y col., 1996). La unión de estas citocinas por medio de receptores acoplados a la proteína G específica induce un cambio estructural en una molécula de unión de alta afinidad y media la detención de los leucocitos en el endotelio vascular. A medida que el movimiento del leucocito se interrumpe, hay una cantidad considerable de "comunicación cruzada" entre el leucocito y la célula endotelial. La activación de macrófagos, neutrófilos y tal vez otros leucocitos en la superficie de la célula endotelial estimula a los leucocitos producir TNF-α, que proporciona una continua estimulación para expresar altos niveles de VCAM-1 e ICAM-1 en la superficie de la célula del endotelio. Además, el reconocimiento por la célula T sensibilizada de los complejos péptido-MHC específicos en la superficie de la célula endotelial estimula a las células T a expresar la función inmune, como por ejemplo producir citocina. La elaboración de IFN-γ por las células estimula a las células endoteliales a regular en más la expresión de moléculas de MHC y producir citocinas quimiotácticas, que amplifican el reclutamiento de linfocitos T y la respuesta inmune en áreas localizadas en el endotelio.

Luego de la detención del leucocito en el endotelio vascular, la célula atraviesa la barrera endotelial hacia el interior del tejido periférico, un proceso denominado *diapédesis*. La molécula de adhesión a las plaquetas o las células endoteliales-1 (PECAM, CD31) se expresa en las células endoteliales y se concentra en las uniones celulares en los vasos (Muller y Randolph, 1999). Esta molécula también se expresa en la superficie de los leucocitos. Una propiedad crítica de PECAM-1 es la capacidad de unirse a otra molécula PECAM-1, un proceso denominado *adhesión homofílica.* Durante la diapédesis, PECAM-1 en el leucocito se une a una molécula PECAM-1 en la unión de las células endoteliales. Estos pasos de unión guían al leucocito a través del endotelio, para ingresar en el tejido periférico. Luego de la activación mediada por el TCR, la célula T expresa la función inmune, como por ejemplo la producción de citocina o la citólisis de la célula blanco.

QUIMIOCINAS Y RECLUTAMIENTO DE LEUCOCITOS

Las citocinas con propiedades quimiotácticas (quimiocinas) también son críticas para mediar la adhesión y el tráfico de leucocitos a los sitios tisulares durante procesos fisiológicos como la inflamación y la homeostasis (Rollins, 1997). Las quimiocinas son una superfamilia de proteínas pequeñas (< 14 kD) de unión a la heparina. Se identificaron más de 50 proteínas quimiocinas y se agruparon en cuatro familias sobre la base de un motivo de cisteína en la región amino terminal de la proteína (cuadro 9-5). Las quimiocinas CXC, en las que estas cisteínas están separadas por un solo aminoácido, atraen a los neutrófilos e incluyen la IL-8 y el oncogén α relacionado con el crecimiento (Groα). Las quimiocinas CXC también incluyen a tres miembros, IP-10 (proteína inducible por IFN-γ), Mig (monocina inducida por IFN-γ) e I-TAC (sustancia quimiotáctica α de célula T inducible por interferón), que son quimiotácticas para las células T activadas. Las quimiocinas CC, en las que las dos cisteínas se ubican adyacentes, son quimiotácticas para una variedad de leucocitos, como monocitos, eosinófilos, linfocitos T, células NK y dendríticas. Las quimiocinas CC representativas son la proteína inflamatoria del macrófago (MIP)-1α, MIP-1β y MCP-1. La familia C presenta una sola citocina, la linfotactina, que es quimiotáctica para las células NK y T. La familia CX_3C también contiene una sola quimiocina, la fractalcina, que está en el núcleo de una mucina unida a la membrana y tiene propiedades de adhesión y quimiotácticas para las células NK y T $CD8^+$ activadas por IL-2.

Bajo condiciones estimulantes adecuadas, como la inflamación, casi todas las células producen quimiocinas específicas. **El ambiente impregnado de citocinas regula sobre todo la producción de quimiocina.** TNF-α e IL-1 inducen a muchos tipos celulares diferentes a producir sustancias quimiotácticas para neutrófilos (p. ej., IL-8 y Groα) y macrófagos (p. ej., MCP-1). IFN-γ estimula muchas células diferentes a producir sustancias quimiotácticas de la célula T: IP-10, Mig e ITAC, sustancia quimiotáctica α de célula T inducible por interferón. Las ci-

Cuadro 9-5. *Quimiocinas y receptores representativos*

Familia	*Quimiocina*	*Receptor*	*Poblaciones del leucocitos que responden*
CXC	IL-8	CXCR1, CXCR2	Neutrófilos
	Groα	CXCR2	Neutrófilos
	IP-10	CXCR3	Células T activadas
	Mig	CXCR3	Células T activadas
	SDF	CXCR4	Células T vírgenes, células B, células dendríticas, macrófagos
	BLC	CXCR5	Células B
CC	MIP-1α	CCR1, CCR5	Células T, células NK, macrófagos
	MCP-1	CCR2, CCR10	Macrófagos
	TARC	CCR4	Células T
	Eotaxina	CXCR3	Eosinófilos
	RANTES	CCR1, CCR3, CCR5	Células T, macrófagos, células NK
	MIP-3α	CCR6	Células dendríticas inmaduras
	SLC	CCR7	Células dendríticas maduras, células T
C	Linfotactina	XCR1	Células T, células NK
CX_3C	Fractalcina	CX_3C1	Células T $CD8^+$, células NK

BLC, linfocito B quimiotáctico; Groα, oncogén α relacionado con el crecimiento; IL, interleucina; IP-10, proteína inducible del interferón-α; MCP, proteína quimiotáctica de monocitos; Mig, monocina inducida por interferón-γ, MIP, proteína inflamatoria de macrófago; NK, natural killer; RANTES, quimiocina expresada y segregada por las células T normales reguladas por la activación; SDF, factor derivado de la estroma; SLC, quimiocina linfoide secundaria; TARC, quimiocina de activación y regulación, y del timo.

tocinas como IL-4, IL-10 e IFN-γ, inhiben la producción de quimiocinas específicas durante muchos procesos.

Las quimiocinas desempeñan un papel importante en la patología tisular al dirigir los leucocitos que portan los receptores hacia los sitios de inflamación tisular. Los receptores de quimiocina de extensión hepta-transmembrana están asociados con las proteínas G acopladas que transducen las señales intracelulares después de la unión al ligando. Dado que las quimiocinas se unen a los glucosaminoglucanos en las superficies de la célula y a las proteínas de la matriz extracelular, lo más probable es que los leucocitos que expresan los receptores adecuados se unan a las quimiocinas cuando las proteínas están en fase sólida, no soluble, durante la infiltración en los sitios de inflamación de los tejidos, y esta unión en fase sólida puede ser necesaria para la transmisión de la señal intracelular o incluso puede aumentarla. Los receptores de quimiocinas son expresados desde el punto de vista constitutivo por algunas poblaciones de leucocitos, pero se requiere la activación celular para la expresión de los receptores de quimiocina en otros tipos de células. La expresión de receptores de quimiocinas como CXCR3, el ligando para IP-10 y Mig, en las células T es inducida por el antígeno sensibilizante, o por citocinas. Hay evidencia experimental y clínica considerable que indica que las poblaciones de células T $CD4^+$ productoras de citocinas tipo 1 (p. ej., células Th1) versus tipo 2 (p. ej., células Th2) expresan patrones singulares de receptores de quimiocina (Bonnechi y col., 1998). El TNF-α estimula la expresión de CCR7 en las células dendríticas intersticiales y dirige su migración a través de los linfáticos aferentes hacia el tejido linfoide que drena donde ellos sensibilizan células T péptido-MHC específicas.

En modelos animales se demostró el papel crítico de las quimiocinas durante los procesos inflamatorios en los que la neutralización de quimiocinas específicas produce una inhibición de la infiltración leucocitaria y cambios anatomopatológicos del tejido (Huffnagle y col., 1995; Koga y col., 1999). Las quimiocinas son producidas por todos los tipos de células renales y favorecen todas las alteraciones anatomopatológicas tubulointersticiales y glomerulares (Segerer y col., 2000). **Además del reclutamiento de los leucocitos, muchas quimiocinas estimulan otras actividades proinflamatorias que pueden amplificar la función de las poblaciones de leucocitos blancos in vivo e intensificar la inflamación del tejido.** Entre estas actividades se incluyen la capacidad de quimiocinas específicas para: 1) activar la detención de los monocitos y el rolido de los linfocitos T sobre las superficies endoteliales en las condiciones de alto flujo fisiológicas, de un modo dependiente de la molécula de adhesión; 2) estimular el aumento de expresión de la integrina y la adherencia de la célula; 3) estimular la liberación de gránulos por los neutrófilos y los granulocitos, y 4) amplificar la citotoxicidad mediada por las células T $CD8^+$ y NK. Cada uno de estos procesos tiene un impacto sustancial en la intensidad y la duración de la inflamación, y es probable que se aumente por acción de quimiocinas específicas.

Las quimiocinas también desempeñan un papel crucial en la homeostasis inmune (Cyster, 1999). Por ejemplo, las sustancias quimiotácticas de los linfocitos B dirigen los linfocitos B recién maduros para formar los folículos en el tejido linfoide secundario. La adhesión de las células dendríticas inmaduras en los tejidos periféricos en donde actuarán como células procesadoras de antígeno, y las APC durante la iniciación de las respuestas inmunes también están dirigidas por quimiocinas específicas.

INMUNOLOGÍA TUMORAL

Durante las últimas dos décadas surgieron varios conceptos importantes que dieron forma a los esfuerzos básicos actuales y de investigación clínica en la inmunología tumoral (Sogn, 1998). Esto incluye el hecho de que la mayoría de los tumores tiene propiedades antigénicas. **Si bien el sistema inmune normal no es una barrera importante para el crecimiento del tumor y las metástasis, la manipulación del sistema inmune puede condu-**

cir al rechazo del tumor. La inducción de una respuesta inmune antitumoral se demostró de manera más eficaz en modelos animales, con algún éxito en los seres humanos. Las alteraciones inducidas por el tumor en el estado funcional de las células inmunes pueden ser responsables del desarrollo deficiente de la inmunidad antitumoral en muchos pacientes con cáncer. Sin embargo, es de esperar que el desarrollo de nuevas estrategias para activar las células inmunes y una mejor comprensión de la disfunción inmune y del modo de prevenirla conduzcan a una inmunoterapia más eficaz para el tratamiento del cáncer.

Papel de las células T

El sistema inmune desempeña un papel fundamental en el rechazo del tumor, y los linfocitos T son centrales para la generación de una respuesta inmune eficaz contra el tumor (Vierboom y col., 1997; Cheever y Chen, 1997). **De hecho, la mayoría de las formas de inmunoterapia se centra en la activación de las respuestas de células T en el huésped que presenta el tumor.** La importancia de las células T se demuestra en que la transferencia adoptiva de células T con reactividad contra una variedad de tumores murinos protege a los animales de un enfrentamiento posterior con células tumorales viables adecuadas y, en algunos casos, puede mediar el rechazo de tumores establecidos. Además, en la deleción in vivo de las células T que utilizan anticuerpos contra CD8 y en algunos casos contra CD4 elimina la actividad antitumoral inducida por diversas formas de inmunoterapia (Brunda y col., 1993).

Es probable que la generación de la respuesta inmune antitumoral más eficaz dependa de la activación de células T $CD8^+$ que reconocen los antígenos asociados al tumor (en inglés, tumor associated antigens, TAA) presentados por las moléculas clase I del MHC y las células T $CD4^+$ que responden a los TAA presentados por las moléculas clase II del MHC (Robbins y Kawakami, 1996). Las células dendríticas que infiltran la base del tumor y se encuentran en los ganglios linfáticos que drenan son críticas para la presentación de los péptidos antigénicos tumorales procesados a las células T y su activación ulterior (Schuler y Steinman, 1997). Por lo general se considera que las células tumorales son estimuladores deficientes de las células T, en parte por falta de expresión de las moléculas clase II del MHC y su expresión variable de moléculas clase I del MHC. Después de la activación de células T, se piensa que el rechazo al tumor se produce por diversos mecanismos que pueden variar, de acuerdo con los efectores generados y la sensibilidad de los tumores (Kagi y col., 1996). **Las células T tanto $CD8^+$ como $CD4^+$ pueden destruir células tumorales por medio de la elaboración de gránulos citoplasmáticos que contienen la proteína formadora de poros, perforina, que produce la ruptura de la membrana plasmática, o mediante la regulación en más del ligando Fas que puede unirse al Fas (en los tumores) para inducir la apoptosis.** La elaboración de citocinas también es importante en el rechazo del tumor. **Se sabe que el IFN-γ producido por células T tanto $CD4^+$ como $CD8^+$ es crítico, tal vez por la activación que producen en otras células efectoras, como los macrófagos que infiltran el tumor** (Brunda y col., 1995). Si bien es necesaria la producción del IFN-γ, no es suficiente para producir el rechazo del tumor. En la respuesta antitumoral están involucradas otras citocinas de Th1, como IL-2 e IL-12, sobre todo mediante su capacidad para activar las células T efectoras e inducir su expansión clonal (Burke, 1999). También se necesita la secreción de determinadas quimiocinas para el reclutamiento de células T y dendríticas adicionales en el sitio del tumor (Tannenbaum y col., 1998).

Antígenos tumorales

Desde 1990 se identificaron varios TAA para los tumores de seres humanos. El aislamiento y la caracterización de los genes que codifican los TAA y sus péptidos involucraron la transfección de bibliotecas de cDNA en líneas de células que expresan el alelo clase I del MHC adecuado. Estas células transfectadas pueden presentar el antígeno a los clones de células T restringidos por el MHC y el reconocimiento del antígeno por las células T adecuadas se detecta por la secreción de citocinas, como IFN-γ y TNF-α (Boon y col., 1997). Sobre la base de la secuencia de los TAA, se generan varios péptidos sintéticos para definir cuál de los epítopos del péptido es realmente reconocido por el clon de célula T original. Los péptidos reconocidos por las células T específicas del tumor también se aislaron en forma directa por elución ácida de los péptidos provenientes de los complejos célula tumoral y MHC. Estos péptidos se secuencian por espectroscopia de masa, y varios de estos péptidos se sintetizan y luego se prueba su capacidad de reconstituir el reconocimiento de la célula T cuando se enfrentan las células blanco apropiadas (Robbins y Kawakami, 1996; Bellone y col., 1999). Muchos de los TAA identificados se expresan en los melanomas, lo que se atribuye a la facilidad con la que fue posible aislar y detectar células T específicas de melanoma con MHC restringido de esta población de pacientes.

Por medio de estas técnicas se identificaron tipos diferentes de antígenos. **Un grupo de antígenos tumorales se expresa en una variedad de tumores como melanomas, tumores pulmonares, de mama, de cabeza y cuello, y cáncer de vejiga** (Robbins y Kawakami, 1996; Bellone y col., 1999). La mayor parte de los tejidos normales no expresa estos antígenos, con excepción de los testículos y la placenta. **Por consiguiente, estos antígenos parecen ser relativamente específicos del tumor y los codifica una familia de genes denominados MAGE-1, MAGE-2, BAGE y RAGE** (cuadro 9-6). Las células T de los pacientes con melanoma también reconocen antígenos de diferenciación específicos del tejido que se expresan en los melanocitos normales, pero no en otros tejidos normales. Esto incluye antígenos que son codificados por genes como MART-1/MelanA y gp100. La tirosinasa, otra proteína del linaje del melanocito que es una enzima importante en la síntesis del pigmento, también puede actuar como un blanco para las células T específicas del melanoma. La mayoría de los péptidos antigénicos derivados de estas proteínas de diferenciación es presentada por el HLA-A2 del MHC, pero se encontraron otros elementos de restricción.

Cuadro 9-6. *Antígenos tumorales humanos reconocidos por las células T*

Antígeno	*Expresado por RCC*
Específico del tumor (expresado ampliamente)	
MAGE-1	
MAGE-3/MAGE-6	+
BAGE	
GAGE-1, GAGE-2	
RAGE-1	+
Específico del tejido (linaje del melanocito)	
pg100	
MART-1	
TRP-1 (gp75)	+
Tirosinasa	
Mutado o sobreexpresado	
Cinasa dependiente de ciclina (CDk4)	
β-catenina	
p53	
Antígeno carcinoembrionario	
G250	+
Carboxil esterasa intestinal	+
hTERT (HSP-70 mutante)	+
Her-2/neu	+
MUC-1 (mucina-1)	+
PRAME	+
Antígenos virales oncogénicos	
E7, papilomavirus humano	

BAGE, antígeno B; GAGE, antígeno G; HSP, proteína del choque térmico; hTERT, proteína del choque térmico mutante-70; MAGE, antígeno asociado con melanoma; MART, antígeno del melanoma reconocido por las células T; PRAME, antígeno de melanoma expresado en forma preferencial; RAGE, antígeno asociado con el cáncer de células renales; RCC, carcinoma de células renales; TRP, gp75.

También hay varios TAA consecuencia de la mutación o la sobreexpresión en las células tumorales. Se observó que varios linfocitos citotóxicos diferentes (CTL) reconocen antígenos que se expresan de manera ubicua pero se deforman en las células del tumor. En varios melanomas diferentes se observó una mutación antigénica en el gen que codifica la cinasa 4 dependiente de ciclina (CD4K). La mutación en esta cinasa que regula el ciclo celular impedía la unión a uno de sus inhibidores, p16, que se supone que es oncogénico. Una mutación puntual en el gen de la betacatenina ampliamente expresado puede actuar como antígeno para melanoma. La betacatenina está involucrada en la adherencia a la superficie de la célula y se implicó en la metástasis de las células tumorales.

En los tumores distintos del melanoma también hay antígenos sobreexpresados o mutados. Entre éstos se incluyen la proteína p53 que parece procesarse naturalmente y presentarse en las superficies de las células tumorales. HER-2/neu es otra proteína que está presente en los tejidos normales en niveles bajos, pero está sobreexpresada en algunos tumores, en particular en los carcinomas de mama y ovario. Se identificaron productos peptídicos provenientes de este oncogén que parecen representar epítopos de la célula T dominante potencial y se están probando como vacuna. También se identificaron otros antígenos que pueden actuar como posibles blancos para la inmunoterapia, como la mucina-1 (MUC-1), una proteína de la superficie celular compuesta por secuencias repetidas múltiples, que pueden reconocerse por las células T dirigidas contra los tumores de mama, ovario y páncreas. La mucina densamente glucosilada, presente en las células normales, está subglucosilada en los tumores, lo que permite el reconocimiento de las repeticiones peptídicas por el CTL. Los epítopos MUC-1 se reconocen sobre todo de una manera no restringida por el MHC.

Las células T también pueden reconocer el antígeno carcinoembrionario, que está altamente expresado en muchos cánceres colorrectales, gástricos y pancreáticos. Las proteínas producidas por ciertos virus oncogénicos también representan otra fuente de antígenos tumorales. En estudios recientes se observó que los epítopos peptídicos del papilomavirus humano tipo 16 E7 están expresados en la mayoría de los carcinomas cervicales y pueden presentarse a las células T citotóxicas por el HLA-A2. Así, se identificó una variedad amplia de antígenos tumorales humanos reconocidos por las células T, y en la actualidad se está evaluando su capacidad de estimular la respuesta inmune antitumoral en los pacientes con cáncer.

Hay evidencia firme de que los carcinomas de células renales (CCR) pueden estimular una respuesta inmune (Bukowski y Novick, 2000). **De pacientes con CCR se aislaron líneas y clones de células T $CD4^+$ y $CD8^+$ que pueden producir IFN-γ y mediar la lisis como respuesta a las células tumorales autólogas. Se comprobó que los CCR expresan varios antígenos compartidos con otros tipos de tumores**, como RAGE-1, HER-2/neu, PRAME, pg75, MUC-1, la proteína del shock térmico HSP-70 y una proteína derivada de un marco de lectura alternativo del gen esterasa carboxilo intestinal. Sin embargo, hay variación considerable en el nivel de expresión y en el porcentaje de células que expresan estos antígenos entre los tumores renales. Por ejemplo, RAGE se expresa en alrededor del 2 al 20% de los CCR, mientras que la mayoría (75%) expresa esterasa carboxilo. No obstante, la demostración de TAA en CCR es un paso importante hacia las estrategias de la vacuna en desarrollo para esta enfermedad.

Papel de la inmunidad innata

Las células NK representan parte de la respuesta inmune del huésped contra las células neoplásicas (Basse y col., 2000; Wiltrout, 2000). Pueden reconocer y destruir algunos tumores, en particular los de origen linfoide, sin activación exógena alguna. Sin embargo, la lisis de muchos tumores sólidos aislados en época reciente requiere la activación de estas células por IL-2, de modo que las células NK se denominaron células killer activadas por linfocinas (en inglés, lymphokine-activated killer, LAK). **La destrucción de las células blanco tumorales por las células NK no involucra restricción del MHC y, de hecho, se piensa que estas células son más eficaces contra las células tumorales que expresan niveles bajos o nulos de moléculas clase I del MHC. Las células NK también pueden destruir los blancos tumorales por ADCC.** En este contexto hay lisis redirigida, porque la

especificidad del reconocimiento del tumor reside en la región variable del anticuerpo. Mientras la porción Fab del anticuerpo se une a su antígeno tumoral, la porción Fc de la inmunoglobulina se fija al receptor de Fc ubicado en una célula NK, que a su vez activa la maquinaria lítica de la célula. **La relevancia de las células NK en defensa contra las células cancerosas se demostró porque la depleción de esta población en algún modelo de tumor por los anticuerpos contra NK reduce o elimina la actividad antitumoral.** Además, se comprobó que cuando se transfieren en forma adoptiva las células NK activadas en un huésped que posee el tumor, junto con IL-2, las NK presentan actividad antitumoral. Estas células LAK fueron más eficaces contra las metástasis pulmonares, ya que la mayor parte de las NK transferidas en forma adoptiva están atrapadas en los pulmones.

Mecanismos de evasión del tumor al sistema inmune

Si bien la mayoría de los tumores sólidos, como CCR, expresan TAA que las células T pueden reconocer y tienen un importante infiltrado de linfocitos, hay poca evidencia de una respuesta inmune local contra las células malignas (Finke y col., 1998; Uzzo y col., 2000). De hecho, las células T que infiltran los tumores están alteradas desde el punto de vista funcional, como se demuestra por una capacidad reducida de proliferar contra una variedad de estímulos y la disminución de la actividad citotóxica. **También hay informes de que las células dendríticas dentro del tumor están deterioradas en la función de presentación del antígeno, lo cual puede contribuir con el trastorno inmune observado en el microambiente del tumor.** En un subgrupo de pacientes con enfermedad avanzada, hay función reducida de la célula T en la periferia, como se demuestra por la reducción de la hipersensibilidad del tipo retardada a la reexposición a los antígenos. **Los defectos funcionales se acompañan de alteraciones de las vías de transducción de la señal seleccionadas en las células T de los pacientes con cáncer. Esto incluye la reducción de la expresión de la cadena zeta de TCR y de las proteínas tirosincinasas asociadas con TCR, Lck y Fyn.** La activación y la traslocación nuclear del factor de transcripción NFκB también están dañadas en las células T de algunos pacientes con cáncer. Un aumento de la sensibilidad para la apoptosis también contribuye con la disfunción inmune observada en las células T de estos sujetos, incluso en los que padecen CCR, melanoma y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (Gastman y col., 2000). Por lo tanto, el ambiente tumoral influye de manera negativa en las células del sistema inmune que pueden representar una barrera para el desarrollo de una respuesta inmune antitumoral eficaz.

Mecanismos de escape del tumor

Alteraciones en la presentación del antígeno

El reconocimiento de las células tumorales por las células T puede estar alterado debido a defectos en el procesamiento y la presentación del antígeno (Pawelec y col., 1997; Seliger y col., 1997). Está comprobada la reducción o la pérdida de la expresión de las clases I y II del MHC por los tumores, como en el CCR. En algunos cánceres también hay una disminución en la expresión de las proteínas transportadoras asociadas con el procesamiento del antígeno (proteínas TAP), así como niveles deficientes de los complejos LMP (proteína de la membrana latente)-proteosomas. Una reducción en el mRNA y en los niveles de proteínas de estas moléculas parece más pronunciada en las células del CCR que adquirieron potencial metastásico, lo que sugiere que el proceso de transformación maligna puede incluir una pérdida progresiva de TAP y LMP. Si se aumentan los niveles de TAP en los tumores, ya sea mediante estimulación con IFN-γ o por transfección con cDNA de TAP-1, se produce una mayor expresión de moléculas clase I del MHC en la superficie de la célula tumoral y un incremento en el reconocimiento de CTL restringida por la clase I, específica del tumor.

Secreción de productos inmunosupresores

Dentro del ambiente del tumor está aumentada la expresión de varias moléculas con actividad inmunosupresora (fig. 9-13). Estos productos pueden segregarlos las células tumorales en sí o los infiltrados inflamatorios mononucleares circundantes (Pawelec y col., 1997). **Entre las moléculas inmunosupresoras mejor estudiadas en el microambiente del tumor está la citocina IL-10 de Th2** (Pawelec y col., 1997; Uzzo y col., 2000). **El efecto inhibidor primario de esta citocina se relaciona con su capacidad de regular en menos la expresión de clase II del MHC en los monocitos y las células dendríticas, lo que produce una menor presentación del antígeno.** La IL-10 también puede bloquear en forma directa el crecimiento de la célula T e impedir la liberación de intermediarios reactivos del oxígeno derivados de los monocitos. Además, puede reducir la inmunidad antitumoral mediante la inhibición de la producción de otras citocinas proinflamatorias, como IL-1, IL-6, IL-8 y TNF-α. Las propiedades inmunosupresoras de la IL-10 pueden atribuirse en parte a su capacidad de inhibir la activación del factor de transcripción NFκB que regula varios genes importantes para el desarrollo de la inmunidad tumoral. Aunque está claro que la IL-10 es inmunosupresora, su impacto en la generación de respuesta inmune antitumoral es complejo. En ratones noqueados con deficiencia de IL-10, el crecimiento del tumor se redujo o evitó cuando se lo comparó con el de los ratones que producen IL-10. Sin embargo, se observó que las células tumorales modificadas por vía genética para sobreexpresar IL-10 fueron menos tumorígenas que los cánceres que no se manipularon (Kundu y col., 1996; Halak y col., 1999).

También se considera que el TGF-β contribuye con la supresión de la inmunidad tumoral (Pawelec y col., 1997). **Una variedad de tumores produce TGF-β, por ejemplo CCR, y se informaron niveles aumentados de esta citocina en el suero de pacientes con tumores de riñón. El TGF-β es un inhibidor potente de la proliferación de células T dependientes de IL-2 que afecta**

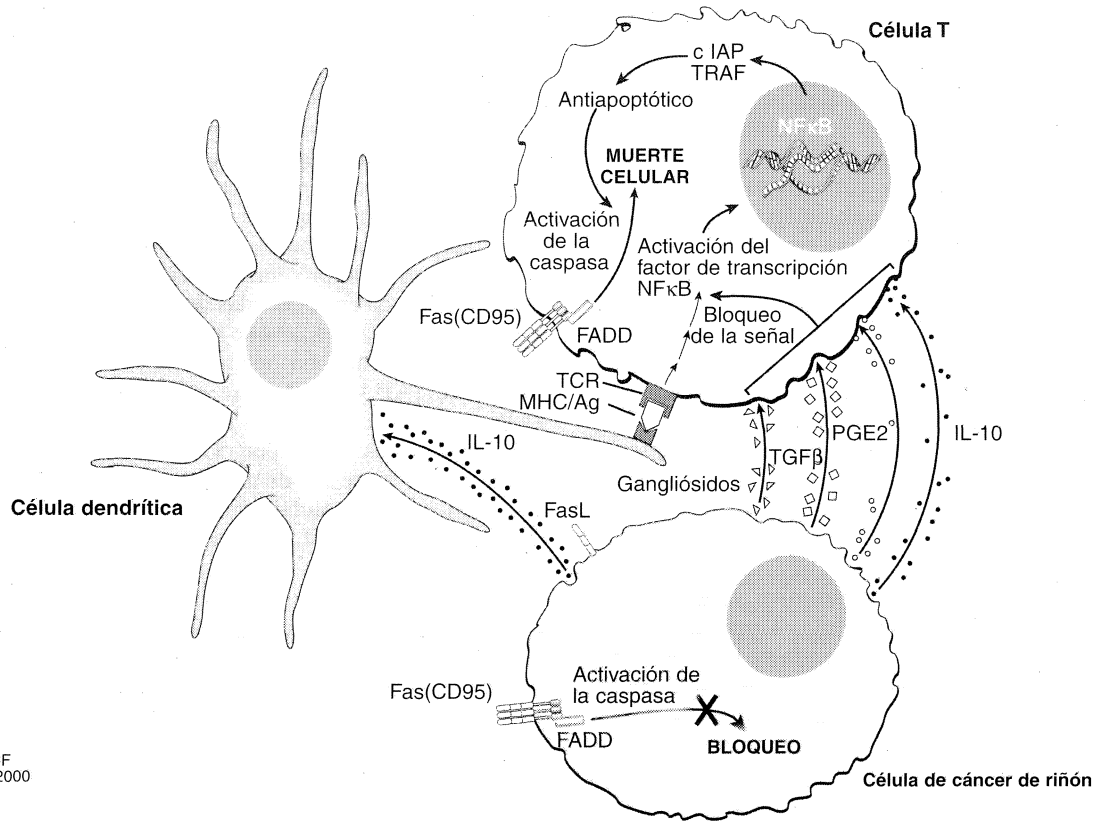


Fig. 9-13. Esquema que muestra los mecanismos por el que las células tumorales pueden inducir la disfunción inmune de las células T y de las células dendríticas. Las células tumorales pueden producir una variedad de productos inmunosupresores como interleucina-10 (IL-10), gangliósidos, factor de crecimiento transformador-β (TGF-β) y prostaglandinas (PGE). Estos productos pueden afectar la transmisión de la señal de la célula T, que incluye la supresión de la activación del factor de transcripción como NFκB. El bloqueo de NFκB también puede reducir la expresión de ciertos genes antiapoptóticos que tornarían a las células más sensibles a la apoptosis. La IL-10 también puede inhibir la función presentadora de antígeno de las células dendríticas. Es más, algunos tumores expresan el ligando Fas (FasL) que puede inducir la apoptosis en las células T que expresan el receptor Fas. Sin embargo, ciertas células tumorales pueden estar protegidas de la apoptosis inducida por la expresión de FasL en las células T activadas. Determinados tumores expresan Fas pero tienen reducida la expresión de moléculas como caspasa, que son esenciales para la activación de la vía que conduce a la apoptosis. (Copyright © 2000 Cleveland Clinic Foundation.)

las poblaciones de linfocitos tanto helper como citotóxicos. El TGF-β parece suprimir el crecimiento de células T supresoras mediante el bloqueo de la fosforilación de la tirosina mediada por TCR e IL-2R, lo que en consecuencia deteriora los eventos de transmisión de la señal hacia el núcleo para el control de la progresión del ciclo celular.

La prostaglandina E_2 (PGE_2) con frecuencia está presente en el lecho del tumor y se sabe que inhibe la activación de la célula T (Uzzo y col., 2000). PGE_2 puede bloquear la proliferación de la célula T por varios mecanismos, como el aumento de los niveles intracelulares del segundo mensajero, cAMP, la inhibición de la actividad de unión al DNA del NFκB; y el bloqueo de la transición de G1-S dependiente de IL-2. Este último defecto puede deberse a la regulación en menos de la expresión de Jak3, lo que produce el deterioro de la fosforilación y la actividad de unión al DNA del STAT5. Las prostaglandinas también pueden afectar de modo adverso la función de las células NK.

Desde el punto de vista estructural los gangliósidos son diversos glucoesfingolípidos ácidos presentes en la capa externa de la membrana plasmática (Deng y col., 2000) que intervienen en las interacciones intercelulares y en la modulación de los receptores de membrana. Es importante destacar que también actúan como inhibidores de la respuesta inmune del huésped. Los gangliósidos contribuyen con la supresión inmune observada en los huéspedes que tienen tumores. Gangliósidos seleccionados aumentan su expresión y se vierten en el microambiente tumoral. Por ejemplo, en los melanomas malignos y neuroblastomas hay sobreexpresión de GD3, GD2 y GM2 (Hakomori, 1996). En los pacientes con neuroblastoma, la progresión rápida del tumor y la tasa de supervivencia más baja se relacionó con los niveles elevados de GD2. Por hallazgos recientes también se demostró una mayor expresión de GD1a, GMI y GM2 en CCR cuando se compara con el tejido del riñón normal. Los gangliósidos aislados de diferentes tipos de tumores, como neuroblastoma, linfoma y melanoma, pueden inhibir las respuestas inmunes. **Se demostró que interfieren con la proliferación, la presentación del antígeno, la función efectora citotóxica y la producción de IL-2 e IFN-γ por las células T, sin afectar la producción de la cito-**

cina IL-10 por Th2. En estudios en animales se observó que la administración de GM1b derivado del tumor inhibe el desarrollo in vivo de inmunidad antitumoral (McKallip y col., 1999). Así, los mediadores dentro del ambiente del tumor pueden disminuir la inmunidad antitumoral eficaz por medio de varios mecanismos consecuencia de alteraciones seleccionadas en las vías de transducción de la señal fundamentales para la activación de la célula T normal.

Inducción de la apoptosis en las células T por acción del tumor

La evidencia reciente sugiere que la regulación en menos de la inmunidad antitumoral puede deberse en parte a la inducción de la vía apoptótica Fas en las células T (Gastman y col., 2000). **Se demostró que células malignas de diversos tumores sólidos, incluso CCR, expresan Fas-L y los linfocitos que infiltran el tumor (en inglés, tumor-infiltrating lymphocytes, TIL) son blancos potenciales para las células tumorales que expresan Fas-L.** En experimentos in vitro se observó que cuando las células T activadas que expresan Fas entran en contacto con células tumorales positivas para Fas-L, sufren apoptosis. La muerte de la célula T puede prevenirse en parte mediante el agregado de anticuerpos bloqueantes contra Fas-L. Sin embargo, la importancia de la expresión de Fas-L en las células tumorales como mecanismo para inducir la apoptosis en las células T no está clara y éste puede no ser activo en ciertos tipos de tumores. **Un segundo mecanismo donde puede haber deleción de la célula T es mediante muerte celular inducida por apoptosis (AICD).** Las células T de algunos pacientes con CCR sufren apoptosis después de la estimulación, que no se observa con las células T de individuos normales (Uzzo y col., 2000). Es probable que este aumento de la sensibilidad a la apoptosis contribuya con la disfunción immune observada en las células T de estos pacientes, y en época reciente se observó en las células T de los sujetos con melanoma y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (Saito y col., 2000). La AICD puede deberse a la regulación de la expresión Fas-L y Fas de las células T, con la interacción resultante entre el ligando y el receptor que inducen la apoptosis. **Así, las células T estimuladas por el antígeno del tumor pueden sufrir muerte celular en lugar de activación celular.**

Inmunoterapia

Terapia celular adoptiva

Se observó que la transferencia de células T reactivas al tumor protege a los animales de nuevos tumores y causa rechazo de los ya establecidos (Vierboom y col., 1997; Cheever y Chen, 1997). **La transferencia de la célula T se utilizó para el tratamiento del melanoma y el CCR metastásicos. Esto implicó la administración de TIL que se habían expandido in vivo con IL-2** (Rosenberg y col., 1994). Los TIL que contienen células T específicas para el melanoma desarrollaron cierto efecto antitumoral; sin embargo, la transferencia adoptiva por TIL no fue más eficaz que la IL-2 sola. Otros autores mostraron que las células T expandidas a partir del drenaje de ganglios linfáticos de pacientes con CCR vacunados con tumor autólogo irradiado más GM-CSF tienen actividad antitumoral en un subgrupo pequeño de pacientes, incluso sin la administración de IL-2 (Plautz y col., 1999). En época reciente se emplearon para la transferencia adoptiva clones o grupos de clones de células T $CD8^+$ restringidas para la clase I del MHC específicas del melanoma, y se demostró su capacidad para dirigirse a los sitios metastásicos (Riddell y col., 2000).

Citocinas e interferones

Algunos subgrupos de pacientes se beneficiaron con el tratamiento con citocina (Bukowski y Novick, 2000). **Desde 1980 se investigó el uso de citocinas naturales y recombinantes, y al parecer solo los agentes IFN-γ e IL-2 producen regresiones reproducibles del tumor en el 10 al 15% de los pacientes con CCR. Las respuestas a IFN-γ son más frecuentes en los pacientes con metástasis pulmonares y buen estado general, donde la mediana de la duración de la respuesta es de entre 6 y 10 meses** (Bukowski y Novick, 2000). Los ensayos por asignación al azar en pacientes con enfermedad metastásica en los que se comparó IFN-γ con otros enfoques terapéuticos sugieren que el IFN-γ puede incrementar la sobrevida en los pacientes con CCR metastásico, pero el efecto solo es moderado a bueno. En la actualidad la IL-2 es el único agente inmunoterapéutico autorizado para el uso en CCR por la Food and Drug Administration sobre la base de la seguridad y la eficacia demostradas en estudios clínicos que involucraron a 255 pacientes con CCR. **La experiencia acumulada en el tratamiento con IL-2 en dosis elevadas mostró una tasa de respuesta objetiva de cerca del 15% (tanto respuestas completas como parciales), sobre todo en los pacientes con buen estado clínico general. Sin embargo, la toxicidad con hipotensión, disnea, trombocitopenia, malestar general y desorientación asociada con el tratamiento con dosis elevadas de IL-2 representa un obstáculo grave para este tratamiento con un solo agente.**

En varios estudios se probó si la combinación de IL-2 con IFN-γ mejoraba la actividad terapéutica sobre la de la IL-2 y el IFN-γ como agentes individuales. Sin embargo, esta combinación de citocinas causó solo un aumento moderado en la tasa de respuesta, pero no se evidenció efecto en la sobrevida. En la actualidad se están investigando en ensayos fase I/II otras combinaciones como IL-12 con IFN-γ, y la combinación triple de IL-2, GM-CSF e IFN-γ. De éstos y otros estudios surgió un subgrupo de individuos con cáncer renal metastásico que responde de manera favorable al tratamiento con citocina; sin embargo, estos pacientes representan una minoría (tasa de respuesta < 15%).

Vacunas contra el cáncer

Están en marcha diversos enfoques de vacunas tendientes a estimular la respuesta inmune en los pacientes

con tumores. **Un enfoque promisorio en modelos animales con tumores comprende la inyección de tumores irradiados manipulados por ingeniería genética para segregar varias citocinas inmunoestimuladoras como IL-2, IL-4, IFN-γ, IL-12 y GM-CSF** (Sogn, 1998; Burke, 1999). Una variedad de quimiocinas diferentes (p. ej., IP-10 y Mig) también se expresó en los tumores como medio para atraer células T, así como APC, en el interior del microambiente del tumor. Muchas de las quimiocinas y citocinas segregadas por las células tumorales disminuyeron la capacidad de producir tumores y algunas podrían proteger a los animales del desarrollo ulterior de dicho tumor. La inhibición en el crecimiento del tumor se produjo por medio de una variedad de mecanismos, incluida en algunos casos, la generación de una respuesta de linfocitos T antitumorales. Tumores deficientes en la expresión de moléculas coestimuladoras B7-1 y B7-2 fueron transfectados con estos genes para mejorar su inmunogenicidad. Si bien la transferencia de esta tecnología a pacientes con cáncer fue difícil, en algunos ensayos clínicos se utilizaron como vacunas células tumorales modificadas por genes. Esto implicó la inmunización de pacientes con CCR con tumores autólogos que expresan GM-CSF. Los problemas técnicos que dificultaron el uso de la terapia génica en los pacientes con cáncer son falta de eficacia de las transfecciones, temas de seguridad con respecto a la posibilidad de infectar con vectores retrovirales y desarrollo de respuestas antivirales contra estructuras adenovirales que pueden comprometer la respuesta inmune generada contra el tumor.

Péptidos sintéticos que corresponden a los TAA definidos (p. ej., MART-1) se utilizaron como vacunas en pacientes con cáncer, incluso los que presentaban melanoma, carcinoma de pulmón, cáncer de páncreas y carcinoma de próstata (Robbins y Kawakami, 1996; Bellone y col., 1999). Los péptidos definidos se administraron en ausencia y en presencia de adyuvantes, o se pulsaron en monocitos o células dendríticas autólogas. En algunos casos la vacunación con TAA definidos condujo a la inducción de una respuesta de células T específica al péptido TAA en los sujetos con cáncer. **Después de la inmunización, los aumentos en células T $CD8^+$ específicas para el péptido en sangre periférica y en los ganglios linfáticos en que drenan se detectaron mediante su unión a los complejos tetraméricos de la clase I del MHC que contienen el péptido TAA apropiado. Aumentos en las células T que segregan citocinas específicas contra el antígeno se detectaron mediante el empleo de ensayos de puntos ("spots") inmunes ligados a enzimas (ELISPOT). Sin embargo, hubo una mala correlación entre la inducción de células T específicas y las respuestas clínicas.** Es más, el aumento en las células T específicas para TAA en la posvacunación no siempre se equiparó con una función efectora potente, porque, en algunos pacientes, se observó anergia de células T en la población específica para el péptido (Lee y col., 1999). **Una desventaja de la inmunización con un solo TAA es que puede generar variantes con pérdida de antígeno que no son reconocidas por las células T específicas. Para evitar este problema, en algunos estudios se utilizan combinaciones de péptidos que deben evocar un espectro más amplio de células T reactivas para el tumor.** Otro enfoque es emplear lisados de células tumorales que contienen una variedad amplia de péptidos para pulsar las células dendríticas. De hecho, se observaron respuestas antitumorales en pacientes con melanoma y CCR inmunizados con células dendríticas pulsadas con lisados de células tumorales enteras. Otro método de inmunización de pacientes con péptido múltiples fue la electrofusión de células dendríticas con tumores para generar híbridos células dendríticas-tumor. Un grupo obtuvo resultados promisorios en pacientes con cáncer de riñón mediante el empleo de células dendríticas alogénicas fusionadas con células tumorales autólogas como vacuna (Kugler y col., 2000).

Trasplante de médula ósea alogénica

En una variedad de procesos malignos hemáticos se está probando el trasplante de médula ósea alogénica para inducir un efecto injerto versus leucemia mediada por linfocitos del donante. Hubo una apreciación creciente de la contribución terapéutica aportada por el trasplante de células de médula ósea alogénica (Khouri y col., 1998). **Los investigadores encontraron que los leucocitos del donante inoculados en pacientes que tienen recaídas después del trasplante alogénico de médula ósea pueden, más allá de cualquier quimioterapia o radioterapia, generar respuestas inmunes que conducen a remisiones clínicas. En los pacientes con leucemia mieloide crónica que recidivó después del trasplante de médula ósea, la infusión de leucocitos del donante produce tasas de remisión clínica del 60%, que a menudo son duraderas. En la actualidad se considera que el efecto injerto versus leucemia es el mecanismo primario por el que se curan algunos pacientes en quienes se efectúa un trasplante de médula ósea** (Khouri y col., 1998). En época reciente se utilizaron trasplantes de médula ósea alogénica sin mieloablación y trasplantes de células progenitoras de sangre periférica para varias leucemias (Childs y col., 20) con solo niveles mínimos de quimioterapia y radiación para prevenir el rechazo de las células del donante. La ventaja del trasplante alogénico sin mieloablación es que se minimiza la toxicidad temprana asociada con las dosis elevadas de quimioterapia. Además, dado que se sabe que CCR responde a varias terapias inmunitarias pero es resistente a la quimioterapia, es razonable probar el efecto injerto versus leucemia en los pacientes con CCR evitando las dosis mieloablativas de la quimioterapia. De hecho, un estudio reciente demostró que un número significativo de pacientes con CCR metastásicos exhibieron respuestas clínicas objetivas en el tratamiento mediante trasplante de médula ósea alogénica sin mieloablación, que parece correlacionarse con el comienzo de la fusión completa con las células T del donante (Childs y col., 2000). Este estudio hizo surgir la posibilidad de que las células T activadas de manera adecuada pudieran sostener la función efectora y resistir el ambiente inmunosupresor típico asociado con el CCR avanzado.

Anticuerpos monoclonales

También hay un interés renovado en los anticuerpos monoclonales para el tratamiento de tumores seleccionados. Los anticuerpos contra CD20 propiciaron respuestas significativas en ciertos pacientes con linfoma de células B refractarios a la quimioterapia (Maloney y col., 1997). La Food and Drug Administration también aprobó el uso de un anticuerpo contra HER-2/neu para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama. El desarrollo de anticuerpos diseñados por ingeniería genética debería mejorar los resultados de esta forma de inmunoterapia.

INMUNIDAD CONTRA LAS INFECCIONES

El sistema inmune proporciona protección contra cantidades de microorganismos infecciosos que nos rodean en todo momento. Éstos pueden presentar tamaños variables de 10^{-4} mm para los virus a 10^{3} mm para los parásitos. **La barrera inicial para estos patógenos es la piel y los líquidos corporales externos, descritos como inmunidad innata, que es rápida pero no se expande con la exposición repetida** (Brandtzeg, 1995). Si se produce la penetración, los microorganismos pueden destruirse por acción de factores solubles como lisozima, que es una enzima antibacteriana presente en lágrimas, saliva y células fagocíticas que digieren los peptidoglucanos en las paredes celulares bacterianas. **La fagocitosis por neutrófilos y macrófagos se produce cuando los microorganismos se adhieren a sus superficies, son englobados y captados al interior, y se fusionan con los gránulos citoplasmáticos que contienen los intermedios reactivos del oxígeno con acción microbicida.** Este proceso está reforzado en gran parte por las proteínas del complemento, que no solo son citotóxicas sino que también atraen las células fagocíticas y facilitan la inflamación y la adherencia de la célula. Otras proteínas hepáticas de fase aguda (proteína C reactiva, proteína de unión a la manosa) también facilitan la permeabilidad vascular y la inflamación. Por último, se requiere la combinación de la inmunidad humoral y mediada por células para la erradicación completa de los microorganismos agresores (fig. 9-14). Sin embargo, la carga de los microorganismos puede ser grande y vencer los mecanismos inmunes, de modo que puede ser necesario el drenaje o la eliminación (quirúrgica), y el uso de fármacos antimicrobianos para disminuir la replicación con el fin de lograr su eliminación completa.

Infecciones bacterianas

Las bacterias extracelulares son susceptibles a la destrucción por fagocitosis y complemento. Sin embargo, intentan evadir estos mecanismos, para lo que se rodean con cápsulas que no se adhieren con facilidad a las células fagocíticas, mediante la secreción de exotoxinas que pueden impedir las respuestas del huésped, o por la proliferación en localizaciones relativamente inaccesibles. Por ejemplo, algunas bacterias grampositivas desarrollaron cápsulas que no favorecen la unión estable de la convertasa C3 del complemento o impiden la inserción del complejo lítico C5b-9 de ataque a la membrana (Joiner, 1988). Sin embargo, muchos de estos mecanismos bacterianos pueden se anulados por los anticuerpos del huésped que son solubles o se secretan en las superficies de las mucosas externas. Los anticuerpos circulantes pueden unirse en forma directa a las exotoxinas bacterianas y "neutralizarlas". También pueden unirse a las bacterias capsuladas, lo que permite que los polimorfonucleares y los macrófagos las ingieran. **Estas bacterias recubiertas se convierten en "opsonizadas", debido a**

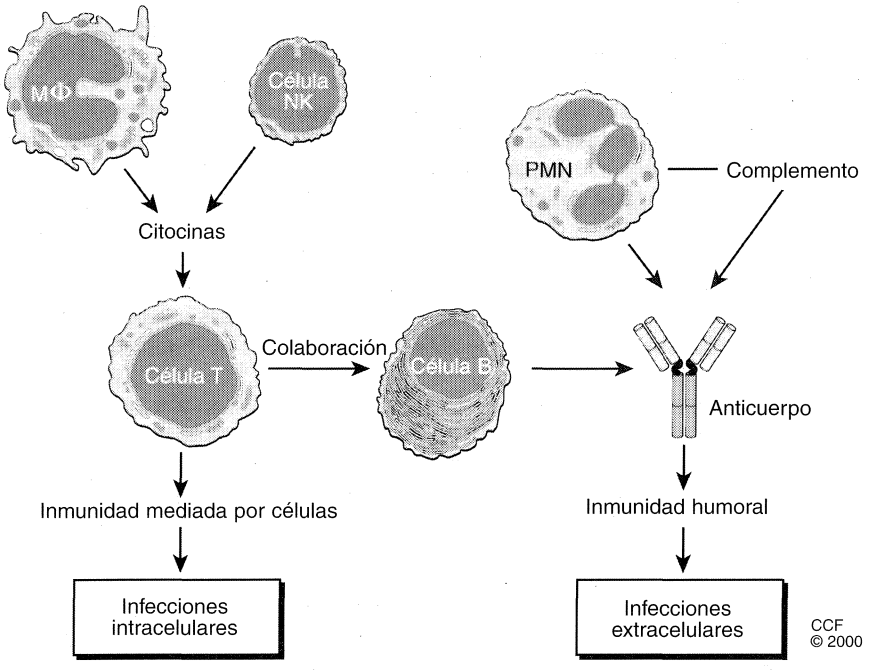


Fig. 9-14. Eliminación de las infecciones por mecanismos inmunes. La erradicación completa de la infección requiere la interacción de la inmunidad innata con los mecanismos inmunes tanto celular como humoral. Los anticuerpos desempeñan un papel importante en la eliminación de las infecciones extracelulares, mientras que las células T activadas son esenciales para la destrucción de los agentes intracelulares. MΦ, macrófago; NK, natural killer; PMN, neutrófilo polimorfonuclear. (Copyright © 2000 Cleveland Clinic Foundation.)

que la porción Fc del anticuerpo permite la unión a los receptores de alta afinidad en los fagocitos, y también pueden fijar el complemento. Además, los anticuerpos como la IgA secretora (y algunas IgM) pueden brindar protección en lágrimas, saliva, intestino, mucosa vaginal, pulmón y otros sitios y evitar la adherencia bacteriana a estas superficies epiteliales. Las bacterias opsonizadas que son demasiado grandes para la fagocitosis también pueden destruirse, porque la porción Fc del anticuerpo puede atraer los linfocitos "killer" por el proceso denominado ADCC (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos).

Algunas bacterias, como los bacilos que causan tuberculosis, lepra, *Listeria* y brucelosis, intentan escapar del sistema inmune mediante el crecimiento dentro de los macrófagos (Schaible y col., 1999). Desafían los mecanismos innatos de destrucción mediante el bloqueo de activación de los macrófagos, depurando los radicales de oxígeno o inhibiendo la fusión de los lisosomas con la vacuola fagocítica. Estos microorganismos desarrollan cubiertas lipídicas externas poderosas y pueden escapar del fagosoma en el interior del citoplasma del macrófago y proliferar. **La eliminación de estos microorganismos intracelulares depende de manera directa en las células T, que a su vez deben activar los macrófagos infectados. Las células T sensibilizadas en forma específica reaccionan con el antígeno procesado derivado de las bacterias intracelulares en asociación con las moléculas clase II del MHC en la superficie del macrófago.** La liberación ulterior de linfocinas por la célula T, como IFN-γ y otros factores de activación de los macrófagos, regula en más los mecanismos de destrucción de estos últimos. Entre estos mecanismos se incluyen la formación de óxido nítrico y otros intermediarios reactivos del oxígeno dentro del macrófago.

Inflamación crónica

El carácter de la respuesta inmune puede cambiar durante las infecciones persistentes o cuando la respuesta inmune es ineficaz o incapaz para eliminar el microorganismo agresor. En estos casos en el sitio de infección predominan los macrófagos en diversas etapas de activación. Estas células pueden fusionarse y aparecer como "células gigantes", o pueden alinearse en series denominadas *células epitelioides*. Los macrófagos que portan antígenos bacterianos en su superficie pueden convertirse en blancos de las células T citotóxicas y destruirse. También puede haber linfocitos en diversas fases de activación. Esta combinación de tipos celulares inmunes activados también se asocia con proliferación de fibroblastos y áreas de necrosis. **Esta reacción representa un intento del organismo para limitar un sitio de infección persistente y se denomina granuloma. Esta respuesta también puede originarse por la persistencia de materiales inorgánicos no digeridos o complejos antígeno-anticuerpo.**

Infecciones virales

Los virus están sujetos a los mismos mecanismos de eliminación inmune que otros microorganismos, pero ellos intentan evadir el sistema inmune al alterar sus antígenos de superficie (Zinkernagel y Hentgartner, 1997). **Los cambios menores en los antígenos de superficie por mutaciones puntuales en el genoma viral se denominan *desplazamiento antigénico*; los cambios mayores que se originan de intercambios de grandes porciones del genoma viral con otros virus se denominan *variación antigénica*. Las epidemias por virus influenza a menudo son resultado de estas variaciones antigénicas que actúan como infecciones nuevas y evaden la memoria inmune y el recuerdo del huésped.** Los virus pueden utilizar ciertos receptores del huésped (la molécula CD4 por el HIV) para acceder al interior de la célula huésped. Los epítopos virales alterados pueden inhibir la activación de los receptores de las células T del huésped, bloquear los componentes del complemento e impedir el procesamiento del antígeno por la APC. Los genomas virales pueden codificar proteínas similares a las citocinas del huésped y sus receptores, que subvierten la activación inmune.

Como sucede con la infección bacteriana, el anticuerpo del huésped es esencial para eliminar las partículas virales extracelulares y se necesitan las respuestas mediadas por células para las partículas intracelulares. Los anticuerpos pueden neutralizar los virus mediante el bloqueo de sus receptores de superficie, la activación de la vía clásica del complemento y la formación de grumos o agregados de partículas virales para mejorar la fagocitosis. Estas respuestas son en especial eficaces cuando el virus tiene que trasladarse por la circulación sanguínea para alcanzar su blanco, como el poliovirus que ingresa por el intestino y se traslada al sistema nervioso. Cuando el órgano blanco se localiza en la puerta de entrada, como el intestino o el pulmón, es esencial la liberación rápida de interferón local con el reclutamiento ulterior de células NK para la eliminación por mecanismos inmunes.

Inmunidad pasiva y adquirida

La protección contra una infección específica puede transferirse en forma pasiva de un individuo a otro por medio de suero que contiene anticuerpos preformados. Este tipo de inmunidad pasiva por lo general es de corta duración, porque la vida media de las inmunoglobulinas es de 1 a 2 semanas. Los pacientes con enfermedades por inmunodeficiencia en realidad pueden mantenerse con tratamientos regulares de mezclas de gammaglobulina humanas inespecíficas. Puede administrarse una mezcla con altos títulos de anticuerpos específicos contra agentes como citomegalovirus para la profilaxis o el tratamiento de la infección viral. También resultó eficaz la administración de globulina equina contra las toxinas diftérica y tetánica, si bien las globulinas provenientes de especies no humanas tienden a ser más tóxicas y plantean el riesgo de enfermedad del suero. La inmunidad pasiva también se transfiere de la madre al niño por medio de la transferencia placentaria de IgG durante la gestación y la absorción intestinal de IgA secretora en la leche de la madre.

La forma más durable de protección de la infección es resultado de la inmunización activa. Ésta puede pro-

venir de una infección adquirida que produce inmunidad en el huésped o de la vacunación mediante la exposición intencional a microorganismos muertos o vivos atenuados. **Los segundos, que causan solo una forma muy leve de la enfermedad natural y aun retienen la especificidad antigénica del microorganismo, son los más eficaces.** Los microorganismos atenuados se replican, lo que proporciona una dosis más grande y la respuesta inmune se produce en el sitio de infección natural. El objetivo es proporcionar inmunidad eficaz mediante el establecimiento de niveles adecuados de anticuerpos y una población sensibilizada de células de memoria que puede expandirse con rapidez ante un nuevo enfrentamiento con el agente agresor. La inmunización exitosa requiere una combinación de anticuerpos específicos, inmunidad mediada por células que activa los macrófagos y generación de células T citotóxicas para ser más eficaz.

INMUNOLOGÍA DEL SISTEMA REPRODUCTOR MASCULINO

La relación entre los testículos y el sistema inmune es compleja, y produce una respuesta inmune modulada. **Durante casi un siglo, los testículos se consideraban un sitio inmune "privilegiado" similar a la cámara anterior del ojo y el cerebro** (Head, 1983). Las respuestas inmunes mediadas por células, como el rechazo de aloinjerto, son de baja intensidad y las respuestas humorales a menudo son limitadas y restringidas. Además, la inmunidad contra el espermatozoide puede desempeñar un papel importante en el factor masculino de la infertilidad.

Barrera hematotesticular

La producción de células espermáticas comienza en la pubertad, mucho después de la maduración del sistema inmune y el desarrollo de la capacidad de distinguir lo propio de lo que no lo es. La espermatogénesis, o sea, el proceso de desarrollo del espermatozoide, incluye la expresión de antígenos de superficie de los espermatozoides no observados con anterioridad. Sería de esperar que estos antígenos nuevos no propios generen una respuesta inmune, lo que daría lugar a un estado de autoinmunidad. **Sin embargo, bajo circunstancias normales, el espermatozoide no es inmunógeno.** También es intrigante que las células inmunocompetentes no se observen con frecuencia dentro de los túbulos seminíferos. En los exámenes microscópicos e inmunohistológicos se identificaron con claridad linfocitos, macrófagos, vasos sanguíneos y linfáticos dentro de los espacios intersticiales entre los túbulos seminíferos. **La explicación de estos hallazgos reside en la presencia de una barrera entre la sangre y los testículos que separa con eficacia la población de células germinales en desarrollo de las células inmunocompetentes presentes en el intersticio testicular** (Fawcett y col., 1970).

La evidencia actual apoya la presencia de un componente tanto anatómico como funcional en la barrera hematotesticular. **Las células de sostén de Sertoli, y en menor grado las células mioides similares a las musculares, crean el marco para la barrera anatómica.** Las adherencias epiteliales especializadas entre las células de Sertoli adyacentes forman uniones firmes que aíslan de manera eficaz el compartimiento de células germinales de linfocitos, macromoléculas grandes (las inmunoglobulinas) y otros mediadores solubles requeridos para el reconocimiento y la respuesta inmune (Gilula y col., 1976). Es interesante destacar que estas uniones firmes parecen formarse en la pubertad, justo cuando la espermatogénesis alcanza su maduración completa. Si bien la barrera hematotesticular anatómica parece continuar a lo largo del epidídimo, los vasos deferentes y la uretra proximal, se identificaron intervalos. **La rete testis y los conductillos eferentes son dos localizaciones en las que hay una barrera morfológica más débil.** En varios estudios se identificaron macrófagos, linfocitos e inmunoglobulinas en estas localizaciones, lo que en consecuencia identifica posibles sitios para el contacto del espermatozoide con el sistema inmune.

La ausencia clara de una barrera anatómica hematotesticular totalmente impermeable dio lugar a la necesidad de una barrera funcional para separar las células germinales en desarrollo del sistema inmune. Se propusieron mecanismos para regular en menos la respuesta inmune en los sitios de filtraciones de antígenos del espermatozoide. Estas teorías se centran en la observación de que la mayoría de los linfocitos encontrados en estas áreas de intervalos del tracto reproductor son células T con función supresora. También se postuló que las filtraciones de volúmenes pequeños constantes de antígenos de los espermatozoides pueden dar lugar a un estado de tolerancia; mientras que las filtraciones de volúmenes grandes, que pueden producirse durante el traumatismo, predisponen a una respuesta inmune normal. **El soporte del concepto de supresión mediada por células proviene de un modelo experimental de orquitis alérgica** (Tung y col., 1987). En este modelo con roedores, la transferencia pasiva de células T activada por el antígeno testicular produce orquitis en el animal receptor. El sitio inicial de esta orquitis inducida se centra en la rete testis. Además, pueden encontrarse complejos inmunes en la rete testis y los conductillos eferentes después de la vasectomía.

Anticuerpos antiespermatozoides

Las condiciones que alteran la barrera hematotesticular se asocian con la formación de anticuerpos antiespermatozoides. Entre estos cuadros se incluyen traumatismo testicular, cánceres, infección e inflamación, torsión, u obstrucción de los conductos (incluida la vasectomía). Los anticuerpos antiespermatozoides pueden encontrarse en suero, plasma seminal y células espermáticas. Títulos de anticuerpos por debajo de 1:16 solo en suero que se unen a los espermatozoides pueden encontrarse hasta en el 60% de los varones normales y es probable que se originen a partir de una reactividad cruzada bacteriana. Anticuerpos séricos pueden encontrarse en el 50 al 80% de los hombres después de la vasectomía. **Sin embargo, se consideran menos importantes los anticuerpos que solo aparecen en suero, debido a que tendrían que**

trasudar al interior del semen para unirse a los espermatozoides. El anticuerpo antiespermatozoide se forma cuando los péptidos del antígeno del espermatozoide se procesan y presentan (por medio de APC) a las células T inmunocompetentes en el contexto de la clase II del MHC del huésped. Es interesante destacar que la expresión de las clases I y II del HLA en la superficie de los espermatozoides es débil, pero por lo común se encuentran oligosacáridos del grupo sanguíneo ABO que se unen a la IgM.

La clase de inmunoglobulina y el sitio de unión a la superficie del espermatozoide son consideraciones importantes para identificar los efectos, si existen, de los anticuerpos antiespermatozoides. Por ejemplo, los anticuerpos IgM son moléculas grandes que por lo general están confinadas al suero y raras veces se encuentran en el semen. Los anticuerpos IgA pueden hallarse en el semen y unirse a los espermatozoides. Se piensa que son producidos en el nivel local y se segregan en el plasma seminal. La clase IgG es el anticuerpo encontrado con más frecuencia, que deriva tanto de la producción local por el tracto genital como de trasudación de la sangre. La exposición sistémica al antígeno del espermatozoide por lo común genera anticuerpos IgG, mientras que el anticuerpo IgA se produce con más frecuencia por exposición a los antígenos locales del tracto genital.

Papel en la infertilidad

Los anticuerpos antiespermatozoides, que se encuentran en el hombre o en la pareja femenina pueden impedir la migración del espermatozoide a través del tracto genital femenino e interferir con la fertilización. **Desde el punto de vista clínico, anticuerpos que se unen a espermatozoides se encuentran en el 3 al 12% de los hombres evaluados por infertilidad.** Si más del 50% de los espermatozoides se unen a anticuerpos, puede haber una reducción en la penetración del moco cervical. Los anticuerpos IgA pueden causar aglutinación o agregación de los espermatozoides, y la IgG y la IgA pueden bloquear la unión normal del espermatozoide a la membrana pelúcida del oocito. **La fertilización parece deteriorarse por la unión del anticuerpo a la cabeza más que a la cola de los espermatozoos.** En la práctica, se sugiere que los anticuerpos antiespermatozoides tienen un papel causal en la infertilidad debido a que generan aglutinación o agregación; movilidad baja, agitación de espermatozoides en el análisis de semen o penetración deficiente del moco en una prueba realizada después del coito. **El lavado de los espermatozoides y la utilización de inseminación intrauterina, fertilización in vitro o técnicas de inyección intracitoplasmática de espermatozoides pueden vencer los efectos de los anticuerpos antiespermatozoides** (Van Steirteghem y col., 1993).

BIBLIOGRAFÍA

Inmunidad innata y adquirida

Hoffman JA, Kafatos FC, Janeway CA, et al: Phylogenetic perspectives in innate immunity. Science 1999;284:1313-1318.

Fagocitosis

Aderem A, Underhill DM: Mechanisms of phagocytosis in macrophages. Annu Rev Immunol 1999;17:593-623.

Complemento

Carroll MC: The role of complement and complement receptors in induction of regulation of immunity. Annu Rev Immunol 1998;16:545-568.

Órganos y tejidos linfoides

Fu YX, Chaplin DD: Development and maturation of secondary lymphoid tissues. Annu Rev Immunol 1999;17:399-433.

Kraal G, Mebius RE: High endothelial venules: Lymphocyte traffic control and controlled traffic. Adv Immunol 1997;65:347-395.

Salmi M, Jalkanen D: How do lymphocytes know where to go: Current concepts and enigmas of lymphocyte homing. Adv Immunol 1997;64: 139-218.

Poblaciones celulares que participan en la respuesta inmune

Alzari PM, Lascombe M, Poljak RJ: Three-dimensional structure of antibodies. Annu Rev Immunol 1988;6:555-580.

Clark EA, Ledbetter JA: How B and T cells talk to each other. Nature 1994;367:425-428.

Harris LJ, Larsen SB, McPherson A: Comparison of intact antibody structures and the implications for effector functions. Adv Immunol 1999; 72:191-208.

Hart DNJ: Dendritic cells: Unique leukocyte populations which control the primary immune response. Blood 1997;90:3245-3287.

Kohler G, Milstein C: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 1975;256:495-497.

Lanier LL: NK cell receptors. Annu Rev Immunol 1998;16:359-393.

Przylepa J, Himes C, Kelsoe G: Lymphocyte development and selection in germinal centers. Curr Top Microbiol Immunol 1998;229:85-104.

Rodewald HR, Fehling HJ: Molecular and cellular events in early thymocyte development. Adv Immunol 1998;69:1-112.

Activación de la superficie celular

Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoul B, et al: Structure of the human class I histocompatibility antigen HLA A-2. Nature 1987;329:506-512.

Burnet FM: A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. Aust J Sci 1957;20:67-69.

Davis MM, Bjorkman PJ: T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition. Nature 1988;334:395-402.

Davis MM, Boniface JJ, Reich Z, et al: Ligand recognition by alpha beta T cell receptors. Annu Rev Immunol 1998,16:523-544.

Foy TM, Aruffo A, Bajorath J, et al: Immune regulation by CD 40 and its ligand. Annu Rev Immunol 1996;14:591-617.

Germain RN: MHC-dependent antigen processing and peptide presentation: Providing ligands for T lymphocyte activation. Cell 1994;76:287-299.

Gould DS, Auchincloss H: Direct and indirect recognition: The role of MHC antigens in graft rejection. Immunol Today 1999;20:77-82.

Lenschow DL, Walunas TL, Bluestone JA: CD28/B7 system of T cell costimulation. Annu Rev Immunol 1996;14:233-258.

Madden DR: The three dimensional structure of peptide-MHC complexes. Ann Rev Immunol 1995;13:587-622.

Micelli MC, Parnes JR: The role of CD4 and CD8 in T cell activation and differentiation. Adv Immunol 1993;53:59-122.

Parker DC: T cell-dependent B cell activation. Annu Rev Immunol 1993;11:331-360.

Stavnezer J: Antibody class switching. Adv Immunol 1996;61:79-146.

Transducción de la señal

Genot E, Cantrell DA: Ras regulation and function in lymphocytes. Curr Opin Immunol 2000,12:289-294.

Imada K, Leonard WJ: The Jak-STAT pathway. Mol Immunol 2000; 37:1-11.

Jain J, McCaffrey PG, Miner Z, et al: The T-cell transcription factor NFATp is a substrate for calcineurin and interacts with Fos and Jun. Nature 1993;365:352-355.
Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra JD: T cell activation. In Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, 4th ed. London, Elsevier Science, 1999, pp 163-184.
Kane LP, Lin J, Weiss A: Signal transduction by the TCR for antigen. Curr Opin Immunol 2000;12:242-249.
Matsuda S, Koyasu S: Mechanisms of action of cyclosporine. Immunopharmacology 2000;47:119-125.
Myung PS, Boerthe NJ, Koretsky GA: Adapter proteins in lymphocyte antigen-receptor signaling. Curr Opin Immunol 2000;12:256-266.
Schindler C: Cytokine and JAK-STAT signaling. (Review.) Exp Cell Res 1999;253:7-14.
Van Leeuwen JE, Samelson LE: T cell antigen-receptor signal transduction. Curr Opin Immunol 1999;11:242-248.
Weiss A, Littman DR: Signal transduction by lymphocyte antigen receptors. Cell 1994;76:263-274.
Zhu J McKeon F: Nucleocytoplasmic shuttling and the control of NF-AT signaling. Cell Mol Life Sci 2000;57:411-420.

Activación de la célula T y función del efector

Banchereau J, Steinman RM: Dendritic cells and the control of immunity. Nature 1998;392:245-252.
Dutton RW, Bradley LM, Swain SL: T cell memory. Annu Rev Immunol 1998;16:201-223.
Gately MK, Renzetti LM, Magram J, et al: The interleukin-12/interleukin12-receptor system: Role in normal and pathologic immune responses. Annu Rev Immunol 1998;16:495-521.
Germain RN, Margulies DH: The biochemistry and cell biology of antigen processing and presentation. Annu Rev Immunol 1993;11:403-450.
Groux H, O'Garra A, Bigler M, et al: A $CD4^+$ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. Nature 1997;389:737-742.
Kennedy MK, Glaccum M, Brown SN, et al: Reversible defects in natural killer and memory CD8 T cell lineages in interleukin 15-deficient mice. J Exp Med 2000;1912:771-780.
Leonard WJ: The molecular basis of X-linked severe combined immunodeficiency: Defective cytokine signaling. Annu Rev Med 1996;47: 229-239.
O'Garra A: Cytokines induce the development of functionally heterogeneous T helper cell subsets. Immunity 1998;8:275-283.
Sabelko-Downes KA, Russell JH: The role of Fas ligand in vivo as a cause and regulator of pathogenesis. Curr Opin Immunol 2000; 12:330-335.
Saeki H, Moor AM, Brown MJ, Hwang ST: Secondary lymphoid-tissue-chemokine (SLC) and chemokine receptor 7 (CCR7) participate in the emigration pathway of mature dendritic cells from the skin to regional lymph nodes. J Immunol 1999;162:2472-2479.
Schwartz RH: Costimulation of T lymphocytes: The role of CD28, CTLA-4, and B7/BB1 in interleukin 2 production and immunotherapy. Cell 1992;71:1065-1069.
Sher A, Coffman RL: Regulation of immunity to parasites by T cells and T cell-derived cytokines. Annu Rev Immunol 1992;10:385-409.
Shi L, Mai S, Israels S, et al: Granzyme B (GraB) autonomously crosses the cell membrane and perforin initiates apoptosis and GraB nuclear localization. J Exp Med 1997;185:855-866.
Stenger S, Hanson DA, Teitelbaum R, et al: An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin. Science 1998;282:121-125.
Tracey KJ, Cerami A: Tumor necrosis factor: A pleiotropic cytokine and therapeutic target. Annu Rev Med 1994;45:491-503.
Wagner SD, Neuberger MS: Somatic hypermutation of immunoglobulin genes. Annu Rev Immunol 1996;14:441-457.

Apoptosis (muerte celular programada)

Adams JM, Cory S: The Bc1-2 protein family: Arbiters of cell survival. Science 1998;281:1322-1326.
Ashkenazi A, Dixit VM: Death receptors: Signaling and modulation. Science 1998;281:1305-1308.
Barkett M, Gilmore TD: Control of apoptosis by Rel/NF-κB transcription factors. Oncogene 1999;18:6910-6924.
Deveraux QL, Reed JC: IAP family proteins–suppressors of apoptosis. Genes Dev 1999;13:239-252.
Green DR, Reed JC: Mitochondria and apoptosis. Science 1998,281: 1309-1312.
Lu X, Budiharjo 1, Zou H, et al: Bid, a Bc12 interacting protein, mediates cytochrome c release from mitochondria in response to activation of cell surface death receptors. Cell 1998;94:481-490.
Scaffidi C, Kirchoff S, Krammer PH, Peter ME: Apoptosis signaling in lymphocytes. Curr Opin Immunol 1999;11:277-285.

Tolerancia del linfocito

Gershon RK: A disquisition on suppressor T cells. Transplant Rev 1975; 26:170-185.
Larsen CP, Elwood ET, Alexander DZ, et al: Long-term acceptance of skin and cardiac allografts after blocking CD40 and CD28 pathways. Nature 1996;381:434-438.
Moskophidis D, Lechner F, Pircher H, Zinkernagel RM: Virus persistence in acutely infected immunocompetent mice by exhaustion of antiviral cytotoxic effector T cells. Nature 1993;362:758-761.
Nemazee D: Receptor selection in B and T lymphocytes. Annu Rev Immunol 2000;18:19-51.
Salomon B, Lenschow DJ, Rhee L, et al: B7/CD28 costimulation is essential for the homeostasis of the $CD4^+CD25^+$ immunoregulatory T cells that control autoimmune diabetes. Immunity 2000;12:431-440.
Schwartz RH: T-cell clonal anergy. Curr Opin Immunol 1997;9:351-357.
Sebzda E, Mariathasan S, Ohteki T, et al: Selection of the T cell repertoire. Annu Rev Immunol 1999;17:829-874.

Moléculas de adhesión y tráfico de linfocitos

Campbell JJ, Qin S, Bacon KB, et al: Biology of chemokine and classical chemoattractant receptors: Differential requirements for adhesion-triggering versus chemotactic responses in lymphoid cells. J Cell Biol 1996;134:255-266.
Ebnet K, Kaldjian EP, Anderson AO, Shaw S: Orchestrated information transfer underlying leukocyte endothelial interactions. Annu Rev Immunol 1996;14:153-177.
Kansas GS: Selectins and their ligands: Current concepts and controversies. Blood 1996;88:3259-3287.
Muller WA, Randolph GJ: Migration of leukocytes across endothelium and beyond: Molecules involved in the transmigration and fate of monocytes. J Leuko Biol 1999;66:698-704.
Ni HT, Deeths MJ, Li W, et al: Signaling pathways activated by leukocyte function-associated Ag-1-dependent costimulation. J Immunol 1999;162:5183-5189.
Picker LJ, Butcher EC: Physiological and molecular mechanisms of lymphocyte homing. Annu Rev Immunol 1992;10:561-591.
Pober JS, Gimbrone MA, Lapierre LA, et al: Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin 1, tumor necrosis factor, and immune interferon. J Immunol 1986;137:1893-1896.
Springer TA: Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: The multistep paradigm. Cell 1994;76:301-314.

Quimiocinas y reclutamiento de leucocitos

Bonecchi R, Bianchi G, Bordignon PP, et al: Differential expression of chemokine receptors and chemotactic responsiveness of type 1 T helper cells (Th1s) and Th2s. J Exp Med 1998; 187:129-134.
Cyster JG: Chemokines and cell migration in secondary lymphoid organs. Science 1999;286:2098-2102.
Huffnagle GG, Strieter RM, Standiford TJ, et al: The role of monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) in the recruitment of monocytes and $CD4^+$ T cells during a pulmonary *Cryptococcus neoformans* infection. J Immunol 1995;153:4790-4798.
Koga S, Auerbach MB, Engeman TM, et al: T cell infiltration into class II MHC disparate allografts and acute rejection is dependent on the IFN-γ induced chemokine Mig. J Immunol 1999,163:4878-4885.
Rollins BJ: Chemokines. Blood 1997;90:909-928.
Segerer S, Nelson PJ, Schlondorff D: Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: From basic science to pathophysiologic and therapeutic studies. J Am Soc Nephrol 2000;11:152-176.

Inmunología tumoral

Basse PH, Whiteside TL, Herberman RB: Use of activated natural killer cells for tumor immunotherapy in mouse and human. Methods Mol Biol 2000: 121:81-94.

Bellone M, Iezzi G, Imoro MA, Prolt MP: Cancer immunotherapy: Synthetic and natural peptides in the balance. Immunol Today 1999; 20:457-462.

Boon T, Coulie PG, Van den Eynde B: Tumor antigens recognized by T cells. Immunol Today 1497;18:267-268.

Brunda MJ, Luistro L, Hendrzak JA, et al: Role of interferon-γ in mediating the antitumor efficacy of interleukin-12. J Immunother Emphasis Tumor Immunol 1995;17:71-77.

Brunda MJ, Luistro L, Warrier RR, et al: Antitumor and antimetastatic activity of interleukin 12 against murine tumors. J Exp Med 1993; 178:1223-1230.

Bukowski RM, Novick AC (eds): Renal Cell Carcinoma. Molecular Biology, Immunology and Clinical Management. Totowa, NJ, Humana, 2000.

Burke F: Cytokines (IFNs, TNF-α, IL-2 and IL-12) and animal model of cancer. Cytokines Cell Mol Ther 1999;5:51-61.

Cheever MA, Chen W: Therapy with T cells: Principles revisited. Immunol Rev 1997;157:177-194.

Childs R, Chernoff A, Contentin N, et al: Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. N Engl J Med 2000;343:750-758.

Deng W, Li R, Ladisch S: Influence of cellular ganglioside depletion on tumor formation. J Natl Cancer Inst 2000;91:912-917.

Finke J, Ferrone S, Fry A, et al: Where have all the T cells gone? Mechanisms of immune evasion by tumors. Immunol Today 1998;20: 158-160.

Gastman BR, Johnson DE, Whiteside TL, Rabinowich H: Tumor-induced apoptosis of T lymphocytes: Elucidation of intracellular apoptotic events. Blood 2000;95:2015-2023.

Hakomori S: Tumor malignancy defined by aberrant glycosylation and sphingo(glyco)lipid metabolism. Cancer Res 1996;56:5309-5318.

Halak BK, Maguire HC, Lattime EC: Tumor-induced interleukin-10 inhibits type 1 immune responses directed at a tumor antigen as well as a non-tumor antigen present at the tumor site. Cancer Res 1999;59: 911-917.

Kagi D, Ledermann B, Burki K, Zinkernagel RM: Molecular mechanisms of lymphocyte-mediated cytotoxicity and their role in immunological protection and pathogenesis in vivo. Annu Rev Immunol 1996;14:207-232.

Khouri IF, Keating M, Korbling M, et al: Transplant-lite: Induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. J Clin Oncol 1998;16:2817-2824.

Kugler A, Stuhler G, Walden P, et al: Regression of human metastatic renal cell carcinoma afler vaccination with tumor cell-dendritic cell hybrids. Nat Med 2000;6:332-336.

Kundu N, Beaty TL, Jackson MJ, Fulton AM: Antimetastatic and antitumor activities of interleukin-10 in a murine model of breast cancer. J Natl Cancer Inst 1996;88:536-541.

Lee PP, Yee C, Savage PA, et al: Characterization of circulating T cell specific for tumor-associated antigens in melanoma patients. Nat Med 1999;5:677-685.

Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al: IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1997;90:2188-2195.

McKallip R, Li R, Ladisch S: Tumor gangliosides inhibit the tumor-specific immune response. J Immunol 1999;163:3718-3720.

Pawelec G, Seuthen J, Kiessling R: Escape from host-antitumor immunity. Crit Rev Oncog 1997;8: 111-141.

Plautz GE, Bukowski RM, Novick AC, et al: T-cell adoptive immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma. Urology 1999;54:617-623.

Riddell SR, Warren EH, Gavin MA, et al: Immunotherapy of human viral and malignant diseases with genetically modified T-cell clones. Cancer J Sci Am Suppl 2000;6:S250-S258.

Robbins PF, Kawakami Y: Human tumor antigens recognized by T cells. Curr Opin Immunol 1996;8:628-636.

Rosenberg SA, Yannelli JR, Yang JC, et al: Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin 2. J Natl Cancer Inst 1994;86: 1159-1166.

Saito T, Dworacki G, Goodin W, et al: Spontaneous apoptosis of $CD8^+$ T lymphocytes in peripheral blood of patients with advanced melanoma. Clin Cancer Res 2000;6:1351-1364.

Schuler G, Steinman RM: Dendritic cells as adjuvants for immune-mediated resistance to tumors. J Exp Med 1997;186:1183-1187.

Seliger B, Maeurer MJ, Ferrone S: TAP off-tumors on. Immunol Today 1997;18:292-299.

Sogn JA. Tumor immunology: The glass is half full. Immunity 1998; 9:757-763.

Tannenbaum CS, Tubbs R, Armstrong D, et al: The CXC chemokines IP-10 and Mig are necessary for IL-12-mediated regression of the mouse RENCA tumor. J Immunol 1998;61:927-932.

Uzzo RG, Rayman P, Novick A, et al: Molecular mechanism of immune dysfunction in renal cell carcinoma. In Bukowski R, Novick A (eds): Renal Cell Carcinoma: Molecular Biology, Immunology and Clinical Management. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2000.

Vierboom MPM, Nijman HW, Offringa R, et al: Tumor eradication by wild-type p53-specific cytotoxic T lymphocytes. J Exp Med 1997; 186:229-238.

Wiltrout RH: Regulation and antimetastatic functions of liver-associated natural killer cells. (Review.) Immunol Rev 2000;174:63-70.

Inmunidad contra las infecciones

Brandtzeg P: Basic mechanisms of mucosal immunity: A major adaptive defense system. Immunologist 1995;3:89-96.

Joiner KA: Complement evasion by bacteria and parasites. Annu Rev Microbiol 1988;42:201.

Schaible UE, Collins HL, Kaufman SH: Confrontation between intracellular bacteria and the immune system. Adv Immunol 1999;71:267-377.

Zinkernagel RM, Hengartner H: Antiviral immunity. Immunol Today 1997;18:257-260.

Inmunología del sistema reproductor masculino

Fawcett DW, Leak LV, Heidger PM: Electron microscopic observations on the structural components of the blood-testis barrier. J Reprod Fertil Suppl 1970;10:105-111.

Gilula NB, Fawcett DW, Aoki A: The Sertoli cells occluding junctions and gap junctions in mature and developing mammalian testis. Dev Biol 1976;50:142-146.

Head JR, Neaves WB, Billingham RE: Immune privilege in the testis. Transplantation 1983;36:423-431.

Tung KSK, Yule TD, Mahi-Brown CA, Listrom MD: Distribution of histopathology and Ia positive cells in actively induced and passively transferred experimental autoimmune orchitis. J Immunol 1987;138: 752-757.

Van Steirteghem AC, Nagy Z, Joris H, et al. High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 1993;8:1061-1066.

10
TRASPLANTE RENAL

John M. Barry

Enfermedad renal en estadio terminal
Incidencia y prevalencia
Opciones terapéuticas
Resultados del tratamiento

Historia del trasplante renal en seres humanos

Selección y preparación de los receptores de trasplante renal
Selección preliminar
Recurrencia de enfermedad renal
Infección
Enfermedad maligna activa
Alta probabilidad de morbimortalidad perioperatoria
Falta de cumplimiento
Condiciones inapropiadas para el éxito técnico

Selección, preparación y cirugía del donante
Donante vivo
Donante cadavérico

Preservación del riñón
Daño celular
Principios de conservación en frío de los riñones
Preservación clínica del trasplante renal

Selección de receptores para trasplante de riñón cadavérico

Evaluación preoperatoria

Preparación del injerto renal

Operación en el receptor

Cuidados posoperatorios
Manejo de líquidos y electrólitos
Manejo de tubos y drenajes
Anticoagulación

Rechazo del aloinjerto renal
Histocompatibilidad
Clasificación del rechazo
Inmunosupresión

Problemas
Disfunción temprana del injerto
Complicaciones vasculares
Nefrectomía del aloinjerto
Hematuria
Colecciones líquidas
Obstrucciones y cálculos
Infección del tracto urinario
Reflujo vesicoureteral
Disfunción eréctil
Embarazo y parto
Infección pulmonar
Cáncer
Complicaciones médicas vasculares
Desarrollo de diabetes mellitus

Conclusiones

El trasplante renal es la disciplina pionera de trasplante de órganos sólidos y la relación entre el cirujano y el nefrólogo ha servido como modelo de equipo de cuidados interdisciplinario.

Cada operación de trasplante renal es un estudio de la anatomía pelviana, cada nefrectomía cadavérica es un estudio de la anatomía intraperitoneal y retroperitoneal y cada nefrectomía de donante vivo es un procedimiento quirúrgico sobre el riñón, procedimientos cuya frecuencia está disminuyendo debido al desarrollo de métodos no quirúrgicos de tratamiento de cálculos renales y obstrucciones. En ninguna otra área de la urología los principios de reconstrucción del tracto urinario y el control de infecciones deben ser más rigurosamente aplicados que en el receptor inmunosuprimido de un trasplante renal. La comprensión de los mecanismos de las interacciones antígeno-linfocito en el trasplante debe proporcionar nuevas percepciones de otras enfermedades como el cáncer y las infecciones. Los principios de preservación renal son aplicados a menudo en operaciones limitadas del parénquima renal y en procedimientos complejos de reconstrucción renovascular. A medida que se realizan más trasplantes renales, muchos de esos pacientes pueden presentarse ante el urólogo para evaluación y preparación del tracto urinario en vistas a un trasplante y para el tratamiento de problemas urológicos luego del trasplante, los que pueden o no relacionarse con la cirugía de trasplante o con las consecuencias de la inmunosupresión.

ENFERMEDAD RENAL EN ESTADIO TERMINAL

Incidencia y prevalencia

El número estimado de pacientes que inician tratamiento de reemplazo renal cada año por enfermedad renal en estadio terminal (ERET) en los Estados Unidos es aproximadamente 300 por millón (U.S. Renal Data System [USRDS], 2000). La mediana de la edad de estos nuevos pacientes con ERET es de 65 años. Tanto la prevalencia como la incidencia de ERET son más comunes en pacientes ancianos que en los jóvenes, en hombres que en mujeres y en raza negra que en raza blanca. La diabetes mellitus es la causa más frecuente de ERET, seguida por la hipertensión arterial y la glomerulonefritis. La diabetes es especialmente común entre los americanos nativos y la hipertensión es desproporcionadamente mayor entre la raza negra.

Opciones terapéuticas

Los propósitos del tratamiento de reemplazo renal son prolongar y mantener la calidad de vida. **Los tratamientos que se escogen para un determinado paciente son los que le permitirán la mayor extensión de vida útil.** El tratamiento de reemplazo renal es actualmente considerado un derecho en los Estados Unidos y en casi todos los países desarrollados. La insuficiencia renal permanente en adultos se define por lo común como un índice de filtración glomerular irreversible menor de 10 mL/minuto o un nivel de creatinina sérica mayor de 8 mg/dL (United Network for Organ Sharing [UNOS], 1994). Se considera que los pacientes con uremia sintomática, especialmente los diabéticos adultos, reúnen criterios de insuficiencia renal permanente. Una meta razonable para los programas de tratamiento de ERET es el trasplante de todos los pacientes en los cuales el riesgo es igual o menor que el de continuar en diálisis. El trasplante renal es el método terapéutico preferido para muchos pacientes con ERET debido a que es más efectivo en relación con el costo (Evans y Kitzmann, 1988) y permite retornar a un estilo de vida más normal que la diálisis permanente (Dew y col., 1997). El número de pacientes en lista de espera para trasplante de riñón cadavérico continúa expandiéndose en forma desproporcionada al número de trasplantes renales realizados anualmente y existirán cuatro veces más pacientes con ERET en las listas de espera para trasplante de riñón cadavérico que riñones cadavéricos para trasplante en los años venideros.

La hemodiálisis en centros especializados es la forma principal de tratamiento para adultos con ERET. En los Estados Unidos representa alrededor de 60% de todos los pacientes con ERET (USRDS, 2000). El trasplante, sin embargo, es la principal forma de tratamiento para los pacientes jóvenes y se efectúa en alrededor del 70% de los pacientes menores de 20 años. Alrededor de 10% de pacientes con ERET son tratados con diálisis peritoneal crónica. Deseo de autocuidado, largas distancias hasta el centro de hemodiálisis, dificultades con el tratamiento de hemodiálisis, enfermedades cardíacas severas, diabetes mellitus y baja estatura son características de los pacientes especialmente adecuados para diálisis peritoneal. Las características del paciente consideradas no convenientes para diálisis peritoneal crónica son obesidad, presencia de hernias, higiene deficiente y fibrosis del espacio peritoneal (Winearls y Gray, 1994).

Las ventajas del trasplante renal con donante vivo en comparación con el trasplante renal con riñón cadavérico consisten en mejores probabilidades de supervivencia total del injerto, menor morbilidad del receptor, una planificación específica de la operación que permite un trasplante anticipado y un acortamiento de los tiempos de espera en diálisis y un alivio parcial de la insuficiente oferta de riñones cadavéricos. **El momento preciso para el trasplante renal preventivo debe ser aquel en el cual el paciente ya no tiene meses o años de función útil en su propio riñón insuficiente**. Las objeciones de realizar un trasplante antes de la diálisis consisten en que el procedimiento elimina la experiencia de diálisis e impide la apreciación de las ventajas del trasplante, y la preocupación de que un trasplante de riñón cadavérico anticipado significa que un paciente ha tenido una injusta ventaja sobre aquellos que ya se encuentran en diálisis, muchos de los cuales han esperado largo tiempo por un injerto renal.

Cuando se comparan con adultos con ERET, los niños son más pasibles de recibir diálisis peritoneal crónica y tienen una mayor probabilidad de verse sometidos a trasplante renal (USRDS, 2000). Existe una relativamente alta disponibilidad de donantes de riñón entre los padres y los niños reciben una puntuación preferencial cuando son incluidos en las listas para trasplante de riñón cadavérico. **Los problemas especiales en niños con ERET incluyen retardo de crecimiento, desnutrición y problemas psiquiátricos.** Estos pacientes a menudo sufren ciclos de depresión, ansiedad y pérdida de la autoestima y esos problemas conducen a veces a la tensión en el seno de la familia y a divorcios (National Institutes of Health [NIH] Consensus Development Conference, 1993). El desarrollo de la hormona de crecimiento recombinante ha posibilitado el tratamiento de la baja estatura en pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica y luego del trasplante renal (Fine, 1997). Los suplementos nutricionales pueden ser administrados mediante sonda nasogástrica de alimentación o gastrostomía.

Resultados del tratamiento

Los datos del USRDS indican que la sobrevida luego de un trasplante renal es significativamente mejor que la de los pacientes tratados con diálisis. Si bien esto puede simplemente significar que los pacientes más sanos tienen más posibilidades de ser derivados para trasplante, análisis más controlados han mostrado una significativa reducción del riesgo de mortalidad en los receptores de trasplante renal cuando se comparan con candidatos aceptables para trasplante que se hallan en espera en diálisis (cuadro 10-1) (USRDS, 1997; Schnuelle y col, 1998). Sin tener en cuenta si la modalidad de tratamiento es la diálisis o el trasplante las principales causas de muerte son enfermedad cardiovascular, sepsis y accidente cerebro vascular (USRDS, 2000).

Cuadro 10-1. *Riesgo de mortalidad por enfermedad renal según modalidad de tratamiento*

Tratamiento	*Riesgo relativo*
Todos los pacientes en diálisis	1,00 (referencia)
Pacientes en diálisis en lista de espera para trasplante	0,48
Receptores de trasplante de riñón cadavérico	0,32
Receptores de trasplante de riñón de donante vivo relacionado	0,21

Datos del U.S. Renal Data System: USRDS 1997 Annual Data Report. Bethesda, Md, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, 1997.

La sobrevida de los injertos renales ha aumentado en forma sostenida y en la actualidad es notable (cuadro 10-2).

HISTORIA DEL TRASPLANTE RENAL EN SERES HUMANOS

La historia del trasplante renal ilustra la exitosa combinación de los campos de la cirugía, la medicina clínica, la inmunología y la administración pública. Correl estableció un moderno método de sutura vascular a principios del siglo XX, y fue galardonado con el Premio Nobel en 1912 por su trabajo sobre injertos de órganos (Hamilton, 1994). En 1933 el primer injerto renal humano fue llevado a cabo por Voronoy en Ucrania (Hamilton y Reid, 1984). El receptor era una mujer de 26 años que había intentado suicidarse mediante la ingestión de cloruro de mercurio. El donante fue un hombre de 66 años al cual se le extirpó el riñón en las 6 horas posteriores al fallecimiento. Bajo anestesia local los vasos renales fueron anastomosados a los vasos femorales y se realizó una ureterostomía cutánea. Se obtuvo una pequeña cantidad de orina teñida con sangre, pero la paciente falleció 48 horas después del procedimiento.

El primer éxito de largo plazo con aloinjerto renal humano en el cual el paciente sobrevivió por más de un año, ocurrió en Boston en 1954, cuando un riñón de un gemelo fue trasplantado al otro, que presentaba ERET (Murray y col., 1955). En 1958 se describió el primer antígeno de histocompatibilidad. En 1959 la radiación se usó para la inmunosupresión, la azatioprina se encontraba disponible para uso humano en 1951 y los glucocorticoides se volvieron parte del régimen de inmunosupresión estándar con azatioprina en 1962 (Goodwin y col., 1963). En el mismo año se realizó la primera comparación de tejido para seleccionar la pareja donante-receptor. La comparación cruzada directa entre linfocitos del donante y suero del receptor se introdujo en 1966 y el suero heterólogo antilinfocitario se utilizó como inmunosupresor en trasplante renal humano.

A fines de 1960 la preservación del riñón humano por más de las 24 horas se tornó posible gracias a la máquina de perfusión pulsátil (Belzer y col., 1967) y al almacenamiento en frío luego del lavado con solución de electrólitos intracelulares (Collins y col., 1969). El efecto benéfico de las transfusiones de sangre fue descrito por Opelz y col. en 1973 y esto condujo al acondicionamiento inmunológico con productos derivados de la sangre tanto para el trasplante con riñón cadavérico como para el donante vivo. Las transfusiones de sangre donante específicas se volvieron con el tiempo parte de los protocolos inmunológicos estandarizados pretrasplante con donante renal vivo (Salvatierra y col., 1980). En la era de la ciclosporina, los efectos beneficiosos de las transfusiones de sangre aleatorias y los protocolos de transfusión con sangre donante específica fueron difíciles de establecer, y los protocolos de transfusión se han asociado con sensibilización donante específica y con transmisión de enfermedades virales. Por estas razones los protocolos de transfusión pretrasplante no se prescriben en forma sistemática.

El seguro médico del Estado para pacientes con ERET en los Estados Unidos se convirtió en ley en 1972 y se estableció en 1973, lo que eliminó un impedimento significativo para el trasplante renal en este país. A mediados de 1970 las leyes de muerte cerebral fueron aprobadas. Esto permitió el rescate de órganos de donantes cadavéricos con corazón latiendo y disminuyó el tiempo de isquemia caliente a la vez que mejoró la calidad de los injertos renales cadavéricos. Los primeros estudios clínicos con ciclosporina fueron comunicados por Calne y col. en 1978 y éstos fueron sucedidos tres años después por reportes de la utilización exitosa de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de rechazo de injerto renal en seres humanos (Cosimi y col., 1981). En 1984 el Congreso aprobó la Ley Nacional de Trasplante, la cual autorizó un sistema nacional de distribución de órganos y garantiza su abasto. La solución de la University of Wisconsin (WU), introducida a fines de 1980, proporcionó una solución para la preservación de todos los órganos

Cuadro 10-2. *Tasas de supervivencia de trasplante renal de trasplantes realizados desde 1994 hasta 1998*

Donante	*N*	*1 año (%)*	*3 años (%)*	**Vida media (años)*
Hermanos HLA-idénticos	2.129	96	93	39
Hermanos con un haplotipo HLA	3.140	94	87	16
Vivo no relacionado	2.071	93	86	17
Padre	2.933	92	87	15
Niño	2.153	92	83	15
Cadáver	35.289	87	76	10

* La vida media se proyecta de los trasplantados renales sobrevivientes el primer año.
HLA, antígeno leucocitario humano.
Datos de Cecka JM: The UNOS scientific registry. In Cecka JM, Terasaki PI (eds): Clinical Transplants 1999. Los Angeles, UCLA immunogenetics Center, 2000, pp 6, 8, 20.

abdominales trasplantables, incluidos los riñones (Belzer y Southard, 1988). La eritropoyetina recombinante estuvo disponible en 1989, y esto mejoró de manera significativa la calidad de vida para el mantenimiento de los pacientes en diálisis y disminuyó el requerimiento de transfusiones (Carpenter, 1990). Esto ha disminuido el riesgo de transmisión de infecciones virales y el riesgo de desarrollar anticuerpos antiantígenos leucocitarios humanos (HLA) en potenciales receptores de trasplante renal. Treinta y seis años después del primer trasplante renal de ser humano a ser humano con éxito de largo plazo, Joseph E. Murray recibió el Premio Nobel de Medicina en 1990 por su trabajo pionero sobre trasplante renal.

SELECCIÓN Y PREPARACIÓN DE RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL

La evaluación pretrasplante es un proceso multidisciplinario que se realiza antes de la operación de trasplante renal y de la inmunosupresión. **Los propósitos de la evaluación son el diagnóstico de la enfermedad primaria y sus riesgos de recurrencia en el injerto renal, y la exclusión de infección activa, alta probabilidad de mortalidad operatoria, falta de cumplimiento, enfermedad maligna activa e inadecuada anatomía para el éxito técnico** (Kasiske y col. 1995; Nohr, 1998)

Selección preliminar

El proceso de evaluación del candidato para trasplante se inicia mediante la identificación de la presencia o la ausencia de factores de riesgo en la cima del algoritmo que se muestra en la figura 10-1 (Barry, en prensa). Los candidatos con antecedentes de abuso de sustancias deben ser sometidos a un escaneo no anunciado de drogas el cual debe resultar negativo antes de continuar el proceso. Los candidatos con obesidad mórbida, definida como más de 45 kg por encima del peso corporal deseado, un índice de masa corporal total mayor de 35 o un peso mayor o igual al 150% del peso corporal deseado deberán mostrar una reducción de peso antes de continuar el proceso, debido a los riesgos asociados con el trasplante renal en pacientes

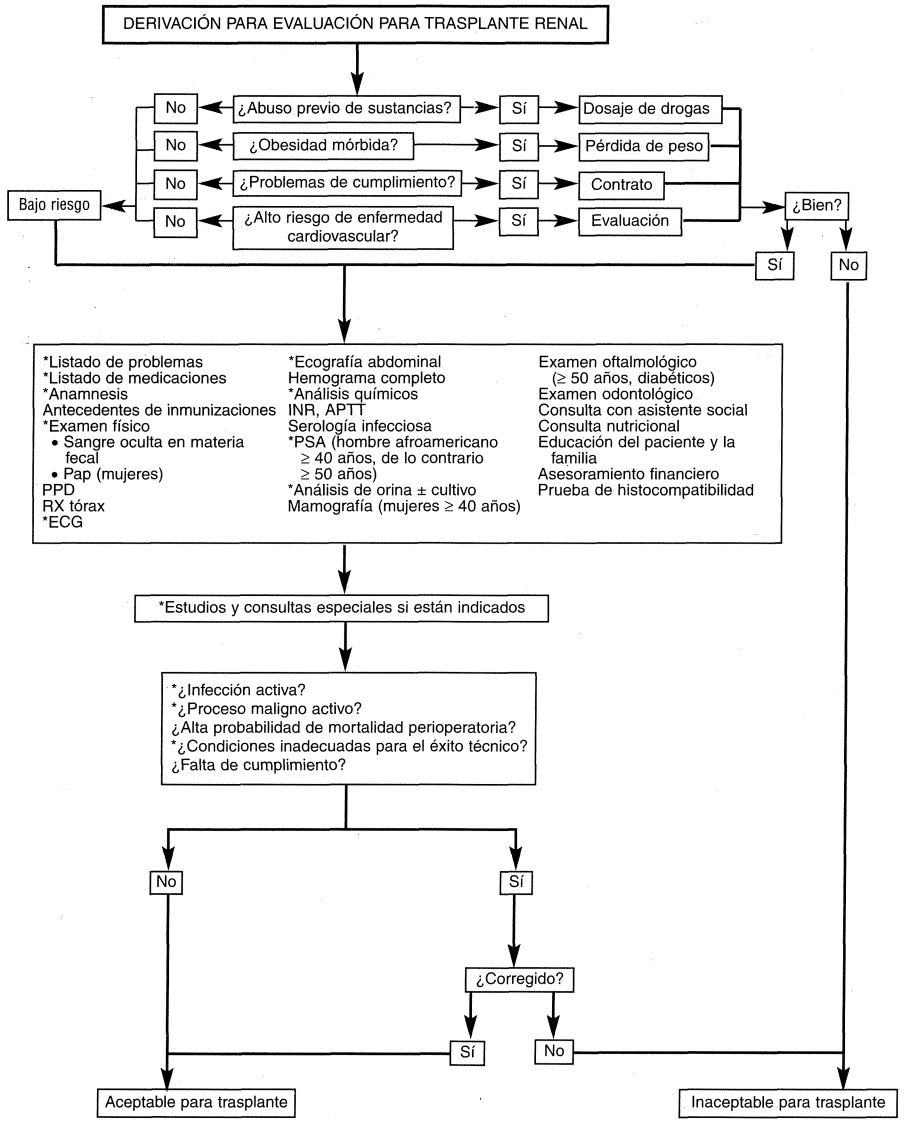


Fig. 10-1. Algoritmo para la evaluación de los candidatos a trasplante renal. Las circunstancias pueden cambiar el orden en el cual se obtienen los datos. APTT, tiempo parcial de tromboplastina activada; ECG, electrocardiograma; INR, razón internacional normalizada; PPD, proteína purificada derivada (prueba cutánea de tuberculina); PSA, antígeno prostático específico. Los asteriscos indican ítems de especial importancia para el urólogo. (De Barry JM: Current status of renal transplantation: Patient evaluations and outcomes. Urol Clin North Am [en prensa].)

obesos (Holley y col., 1990; Modlin y col., 1997). Los candidatos considerados como muy proclives al incumplimiento deben demostrar que pueden responder al compromiso; por ejemplo, a un paciente dependiente de hemodiálisis se le puede hacer mantener un nivel de fósforo sérico menor o igual a 6 mg/dL, un nivel de potasio sérico prediálisis menor o igual a 6 mmol/L, y una ganancia de peso entre diálisis menor o igual a 3 kg durante un período de tres meses. Es recomendable que pacientes mayores de 50 años o con antecedente de enfermedad de la arteria coronaria, síntomas cardiovasculares o diabetes mellitus insulino-dependiente se sometan a un estudio radioisotópico cardíaco con estrés para diagnóstico y tratamiento de alguna enfermedad cardíaca antes de proceder con el resto del algoritmo (Wilson y col., 1994).

Recurrencia de enfermedad renal

Los pacientes con glomeruloesclerosis focal segmentaria, síndrome urémico hemolítico y oxalosis primaria deben ser informados sobre la significativa probabilidad de recurrencia de la enfermedad y el riesgo de falla secundaria del injerto (Cameron, 1993: Jamieson, 1998; First y Peddi, 1999; Hariharan y col., 1999). Los pacientes con alto riesgo de glomeruloesclerosis focal segmentaria recurrente son los menores de 15 años, los que han tenido una evolución rápidamente progresiva y aquellos con proliferación mesangial en la biopsia del riñón. Si un primer trasplante ha fallado a causa de una glomeruloesclerosis focal segmentaria recurrente, el riesgo de recurrencia en un segundo trasplante se aproxima al 80%. El síndrome urémico hemolítico es una causa relativamente común de ERET en niños y la recurrencia ha sido asociada con la inmunosupresión con ciclosporina. La oxalosis puede recurrir rápidamente en un injerto renal y esta enfermedad sería mejor tratada mediante un trasplante combinado de hígado y riñón a fin de corregir tanto el defecto metabólico como la insuficiencia renal. La ERET de la amiloidosis renal, la cistinosis y la enfermedad de Fabry son todas potencialmente tratables con el trasplante renal pese a las significativas tasas de recurrencia.

La diabetes mellitus y la nefropatía por IgA son ejemplos de enfermedades que por lo común recurren en el riñón trasplantado pero raramente conducen a una falla del injerto.

La poliquistosis renal autosómica dominante, la displasia renal y el síndrome de Alport sin anticuerpos antimembrana basal glomerular son ejemplos de enfermedades renales que no presentan recurrencia en los riñones trasplantados.

Infección

Las infecciones deben detectarse y tratarse en forma previa al trasplante o prevenirse con inmunizaciones.

Deben tratarse las potenciales fuentes dentales de sepsis. Los sitios de acceso de diálisis deben estar libres de infección. Las infecciones pulmonares o la conversión de la prueba cutánea de tuberculina requieren tratamiento previo a la inmunosupresión. Se consideran indicaciones razonables para colecistectomía pre-trasplante la colecistitis sintomática, la litiasis vesicular múltiple con pequeños cálculos y la colelitiasis con aumento del espesor de la pared de la vesícula biliar. La colectomía segmentaria profiláctica es razonable en pacientes con diverticulitis reciente debido a la morbimortalidad de la perforación intestinal en el receptor de trasplante renal inmunosuprimido (Carson y col., 1978; Church y col., 1986). Las úlceras de pie diabético deben estar curadas antes del trasplante y las infecciones del tracto urinario deben hallarse inactivas en el momento del injerto.

La prueba serológica para citomegalovirus (CMV) es importante debido a que esta enfermedad es una causa mayor de morbilidad en los pacientes inmunosuprimidos (Kaye, 1999). Los pacientes que son seropositivos para herpes simple o aquellos que tienen antecedentes de herpes oral o genital requieren tratamiento antiviral durante la inmunosupresión intensa. En los niños se determinan títulos de virus de Epstein-Barr, y para los niños seronegativos se prefiere el riñón de un donante también seronegativo para virus Epstein-Barr, con lo que se reduce el riesgo de trastornos linfoproliferativos postrasplante (Birkeland y col., 1999), la neoplasia de novo más común entre los receptores pediátricos de órganos trasplantados (Penn, 1998). La infección por HIV se considera una contraindicación para el trasplante renal. La hepatitis crónica activa es una de las principales causas de mortalidad en el período alejado postrasplante. El tratamiento de la hepatitis B crónica activa y de la hepatitis C ha evolucionado (Simon, 1999). Los corticoides aumentan la replicación viral y estas infecciones deben estar inactivas en el momento del trasplante. El tratamiento con la combinación de interferón alfa y ribavirina se ha mostrado prometedor.

A menos que el paciente se encuentre protegido por el desarrollo de anticuerpos luego de una infección o inmunización previa, se deben realizar las siguientes inmunizaciones a los candidatos a trasplante: hepatitis A, hepatitis B, neumococos, difteria, tétanos, *B. pertussis*, polio, varicela, sarampión, paperas y rubéola.

Enfermedad maligna activa

En el caso de los pacientes que han tenido una enfermedad maligna invasora se recomienda un tiempo de espera de 2 a 5 años libres de enfermedad desde el último tratamiento con el fin de reducir el riesgo de recurrencia de cáncer (cuadro 10-3) (Kasiske y col., 1995). Intervalos menores desde el tratamiento del cáncer al trasplante son aceptados en general para pacientes que han tenido neoplasias de bajo grado, no invasor. La colecistectomía se recomienda en los candidatos a trasplante que presentan pólipos en la vesícula biliar mayores de 1 cm de diámetro a causa del riesgo de malignización (Boulton y Adams, 1997).

Alta probabilidad de morbimortalidad perioperatoria

La enfermedad cardíaca es la causa predominante de muerte luego del trasplante renal (USRDS, 2000) y

Cuadro 10-3. *Tiempos de espera recomendados libre de cáncer desde el último tratamiento previo al trasplante renal*

Órgano	*Tipo*	*Descripción*	*Tiempo de espera (años)*
Riñón	Adenocarcinoma	Pequeño, incidental	0
	Adenocarcinoma	Grande o con infiltración de la cápsula	2
	Tumor de Wilms		2
Vejiga	Transicional	No invasor	0
	Transicional	Invasor	2
Testículo	De células germinales		2
Próstata	Adenocarcinoma		2
Tiroides	Adenocarcinoma		2
Mama	Adenocarcinoma		2-5
Colon	Adenocarcinoma		2-5
Linfoma			2
Piel	Melanoma		2-5
	Epidermoide		2
	Basocelular		0

Datos de Kasiske BL, Ramos EL, Gaston RS y col.: The evaluation of renal transplant candidates: Clinical practice guidelines. J Am Soc Nephrol 1995;6:1.

es común que los candidatos a trasplante renal con antecedentes de enfermedad cardíaca, enfermedad cerebrovascular o diabetes mellitus o mayores de 50 años sean sometidos a una evaluación del funcionamiento cardíaco. Estudios adicionales y tratamiento se basan en los resultados de las evaluaciones preliminares. Tanto la enfermedad cerebrovascular, como la enfermedad ulceropéptica y la enfermedad pulmonar significativa deben detectarse y tratarse. El hábito de fumar aumenta los riesgos de la cirugía, la aparición de cáncer postrasplante y la enfermedad cardiovascular; debe suspenderse antes del trasplante en pacientes que ya tienen evidencia clínica de vasculopatía o enfermedad cardiopulmonar.

Falta de cumplimiento

El tema del cumplimiento es extremadamente importante en el manejo de largo plazo de los trasplantados renales. Los candidatos a trasplante con dependencia química deben tener un período documentado en forma objetiva libre de drogas o alcohol de al menos 6 meses antes del trasplante (Kasiske y col., 1995). Son necesarias las consultas financieras y psicosociales para identificar y corregir problemas que pueden resultar en falta de adhesión, por ejemplo, la falta de fondos para pagar el tratamiento inmunosupresor o una discapacidad mental que pueda impedir al receptor continuar con el plan de tratamiento postrasplante.

Condiciones inapropiadas para el éxito técnico

Las evaluaciones del sistema vascular y del tracto urinario son necesarias para identificar problemas que requieren ser corregidos antes del trasplante o tratados en el mismo momento.

Los pacientes con síntomas y signos de enfermedad arterial de extremidades inferiores o antecedentes de cirugía vascular abdominal o pelviana deben ser sometidos a una evaluación diagnóstica para garantizar que la revascularización del injerto renal es posible. La evaluación vascular mediante estudios de flujo Doppler se recomienda para las indicaciones que aparecen en el cuadro 10-4. Si se detecta arteriosclerosis significativa o enfermedad venosa, se requiere una angiografía para seleccionar sitios alternativos, como aorta o arteria esplénica, para la revascularización renal o para planear una cirugía vascular correctiva antes del trasplante renal.

La trombosis es una causa importante de pérdida del riñón trasplantado, especialmente en niños (Singh y col., 1997; Wagenknecht y col., 1999). Los pacientes trasplantados renales que tienen riesgo de trombosis del injerto son aquellos con trombosis de accesos vasculares

Cuadro 10-4. *Recomendaciones para estudio Doppler en candidatos a trasplante renal*

	Áreas de estudio		
Indicaciones	*Carótidas*	*Aorta y arterias ilíacas, arterias esplénica y renales, arterias de las extremidades inferiores*	*Venas pelvianas, vena cava inferior*
Síntomas cerebrovasculares o soplos	X		
Claudicación de miembros inferiores o soplos		X	
Calcificación aortoilíaca extensa o soplos		X	
Trasplante renal bilateral previo		X	X
Cirugía vascular abdominal previa		X	X
Radioterapia abdominal previa		X	X
Trombosis venosa pelviana previa			X

Modificado de Barry JM: Current status of renal transplantation: Patient evaluations and outcomes. Urol Clin North Am (en prensa).

previos, trombosis venosa previa, anticuerpos antifosfolipídicos, y gran trombosis venosa previa de un trasplante renal (DeLoughery, 1999). Un estado de hipercoagulabilidad puede aparecer en el síndrome nefrótico con pérdida urinaria de anticoagulantes naturales, antitrombina III, proteína C y proteína S. La hiperhomocisteinemia es habitual en la ERET y se ha asociado con trombofilia (Levey y col., 1998). Se han hallado anticuerpos antifosfolipídicos en 30 a 50% de pacientes con lupus eritematoso sistémico, una causa sistémica de ERET. **Los pacientes deben ser evaluados mediante la relación proteica C activada-resistente (factor V Leiden), actividad de proteína C, actividad de proteína S, actividad de antitrombina III, niveles de homocisteína y anticuerpos antifosfolipídicos** (Fischereder y col., 1998; DeLoughery, 1999; Harker, 1999). Es razonable la búsqueda de trombofilia cuando un paciente es admitido para trasplante renal, administrar bajas dosis de heparina intraoperatoria a todos los receptores y continuar con heparina de bajo peso molecular hasta que se conozcan los resultados del estudio de trombofilia. Sobre la base de los resultados del estudio de trombofilia debe tomarse la decisión de realizar anticoagulación intermedia o de largo plazo con heparina de bajo peso molecular o warfarina.

El propósito de la evaluación urológica es determinar la utilidad de la vejiga o su sustitución por una reconstrucción del tracto urinario y determinar la necesidad de una nefrectomía pretrasplante. La evaluación urológica incluye los antecedentes de enfermedades urológicas; el examen físico, incluida la localización de cicatrices y catéteres abdominales que pueden interferir con el trasplante; el análisis de orina; el urocultivo y la ecografía abdominal y pelviana, incluidas imágenes de vejiga posevacuación, riñones y vesícula biliar. **El estudio adicional del tracto urinario está indicado cuando existen antecedentes de anormalidades urológicas, hematuria no glomerular, bacteriuria, litiasis, hidronefrosis, poliquistosis renal autosómica dominante, residuo vesical significativo o estudios preliminares de imágenes no concluyentes** (cuadro 10-5).

Un paciente portador de ERET con derivación del tracto urinario alto puede tener una vejiga aceptable para trasplante, especialmente si la razón principal de la derivación fue un reflujo vesicoureteral. **Una vejiga disfuncionalizada habitualmente recupera un volumen normal a las pocas semanas del trasplante.** Es aconsejable que los candidatos a trasplante con vejigas pequeñas o contraídas que han tenido múltiples cirugías del tracto urinario inferior sean sometidos a una biopsia de vejiga. Si la fibrosis es extensa en el examen histológico y no se puede lograr que la vejiga se convierta en un reservorio de baja presión, se debe realizar una cistoplastia de ampliación previa al trasplante renal o con posterioridad si la función de la vejiga no se recupera dentro de unos pocos meses (Sheldon y col., 1994)

Se prefiere una ampliación funcionalizada a una desfuncionalizada debido a que ésta permite la continencia, y la distensibilidad de la vejiga puede documentarse antes del trasplante (Gonzales, 1997). La autoampliación es la mejor técnica, dado que conserva el urotelio y no debe lavarse el moco de la vejiga en forma periódica como con las técnicas que utilizan intestino. Las ventajas de la gastrocistoplastia sobre la enteroplastia son la ausencia de acidosis metabólica y exceso de mucus. Una desventaja de la gastrocistoplastia es el síndrome de polaquiuria-urgencia debido al ácido de la mucosa gástrica. Los pacientes con vejigas aumentadas quirúrgicamente a menudo requieren cateterismos limpios intermitentes luego del trasplante y deben ser entrenados en esta técnica en forma correcta previamente al trasplante. **La autocateterización intermitente en receptores de trasplante se ha utilizado de manera satisfactoria durante por al menos dos décadas en pacientes con vejigas neurogénicas u obstrucciones evacuatorias transitorias** (Schneidman y col, 1984).

Es recomendable realizar un lavado de la vejiga a fin de efectuar un examen citológico en pacientes que han recibido tratamiento previo con ciclofosfamida debido a que se ha comunicado una asociación con el carcinoma de células transicionales (Radis y col, 1995).

El trasplante renal dentro de los conductos o reservorios intestinales continentes ha sido exitoso (Hatch, 1994). Los reservorios habitualmente requieren irrigaciones frecuentes antes del trasplante con el fin de eliminar el mucus y mantener su volumen.

Los hombres con próstatas obstructivas cuyas dificultades no es posible manejar de manera satisfactoria con tratamiento médico son candidatos para la realización de

Cuadro 10-5. *Indicaciones para estudios urológicos adicionales en candidatos a trasplante renal*

Estudios	*Indicaciones*
Cistouretrografía miccional ± urodinamia	Disfunción de vaciado, antecedentes de pielonefritis o reflujo, ecografía no concluyente
Cistoscopia	Sospecha de cáncer del tracto urinario inferior o tratamiento invasivo de próstata planeado
Pielografía retrógrada	Trasplante ortotópico renal planeado o ecografía no concluyente
TC renal	Ecografía no concluyente para cálculos o masas, enfermedad poliquística renal autosómica dominante para precisar el tamaño renal
Examen citológico de orina o por lavado vesical	Tratamiento previo con ciclofosfamida o síntomas de irritación miccional significativos
Biopsia de vejiga	Sospecha de fibrosis de la vejiga o cáncer
Asagrafía retrógrada	Vejiga intestinal
Estudio retrógrado del reservorio	Reservorio gástrico o intestinal

Modificado de Barry JM: Current status of renal transplantation: Patient evaluations and outcomes. Urol Clin North Am (en prensa).

una prostatectomía o incisión transuretral del cuello de la vejiga y la próstata antes o después del trasplante. **A veces es posible tratar tanto la hipertensión como la obstrucción del tracto de salida vesical con un agente bloqueante α-adrenérgico poco específico como la doxazosina o el prazosín.** Si se ha tomado la decisión de tratar quirúrgicamente la obstrucción del tracto de salida vesical en un candidato para trasplante renal oligoanúrico, en vez de esperar hasta después del trasplante, es aconsejable llevar a cabo una cistostomía suprapúbica en el momento de realizar la cirugía vesical para permitir al paciente la infusión de líquido estéril y su vaciado diario hasta que el sitio quirúrgico se haya curado, habitualmente 6 semanas, o para que el paciente realice diariamente cateterizaciones intermitentes con llenado y vaciado de la vejiga. Estas maniobras suelen reducir el riesgo de contractura del cuello vesical u obliteración de la fosa prostática.

Las indicaciones para nefrectomía pretrasplante aceptadas universalmente se resumen en el cuadro 10-6. La litiasis renal puede manejarse mediante técnicas mínimamente invasivas y la proteinuria severa mediante el infarto renal. **La incidencia de carcinoma de las células renales es más común en pacientes con enfermedad quística renal adquirida que en la población general** y la nefrectomía está indicada en tumores renales sólidos (MacDougall y col., 1990). Si un riñón poliquístico se extiende por debajo de la cresta ilíaca, es preferible su extirpación a fin de ganar espacio para el trasplante renal. La nefrectomía pretrasplante se realiza habitualmente 6 semanas antes del trasplante para permitir la curación de la herida y la detección y el tratamiento de complicaciones quirúrgicas. El uso de eritropoyetina sintética ha reducido los efectos de la anemia pretrasplante mientras el paciente aguarda su realización. Si bien las nefrectomías laparoscópicas o retroperitoneoscópicas se realizan con mayor frecuencia en estos pacientes, las lumbotomías verticales bilaterales se efectúan con rapidez y son bien toleradas por los pacientes con riñones pequeños sometidos a nefrectomía (Freed, 1976). A menudo se utilizan procedimientos de apertura de flanco cuando el riñón es muy grande para una lumbotomía vertical o una técnica laparoscópica. La técnica de apertura abdominal se utiliza cuando los riñones son demasiado grandes para extirparlos con técnica mínimamente invasiva o cuando deben realizarse al mismo tiempo otros procedimientos como una ureterectomía total, resección de intestino, cistoplastia de ampliación, creación de un reservorio intestinal o trasplante renal.

Cuadro 10-6. *Indicaciones de nefrectomía pretrasplante*

Cálculos renales no eliminados mediante técnicas mínimamente invasivas o litotricia
Tumores renales sólidos con enfermedad quística renal adquirida o sin ella
Riñones poliquísticos que son sintomáticos, se extienden por debajo de la cresta ilíaca, han estado infectados o tienen tumores sólidos
Niveles persistentes de anticuerpos antimembrana basal glomerular
Proteinuria significativa no controlada mediante nefrectomía médica o angioablación
Pielonefritis recurrente
Hidronefrosis de grado 4 o 5

La impotencia es un problema significativo en hombres con ERET. Los factores que contribuyen a ésta son la acelerada arterioesclerosis asociada con la diálisis, la hiperprolactinemia con deficiencia secundaria de testosterona, los efectos colaterales de los fármacos antihipertensivos y la pérdida de la autoestima. **Si se requiere la colocación quirúrgica de una prótesis peniana previa al trasplante renal, se recomienda el uso de un dispositivo que no tenga reservorio prevesical debido a que el reservorio puede interferir con la reconstrucción del tracto urinario.**

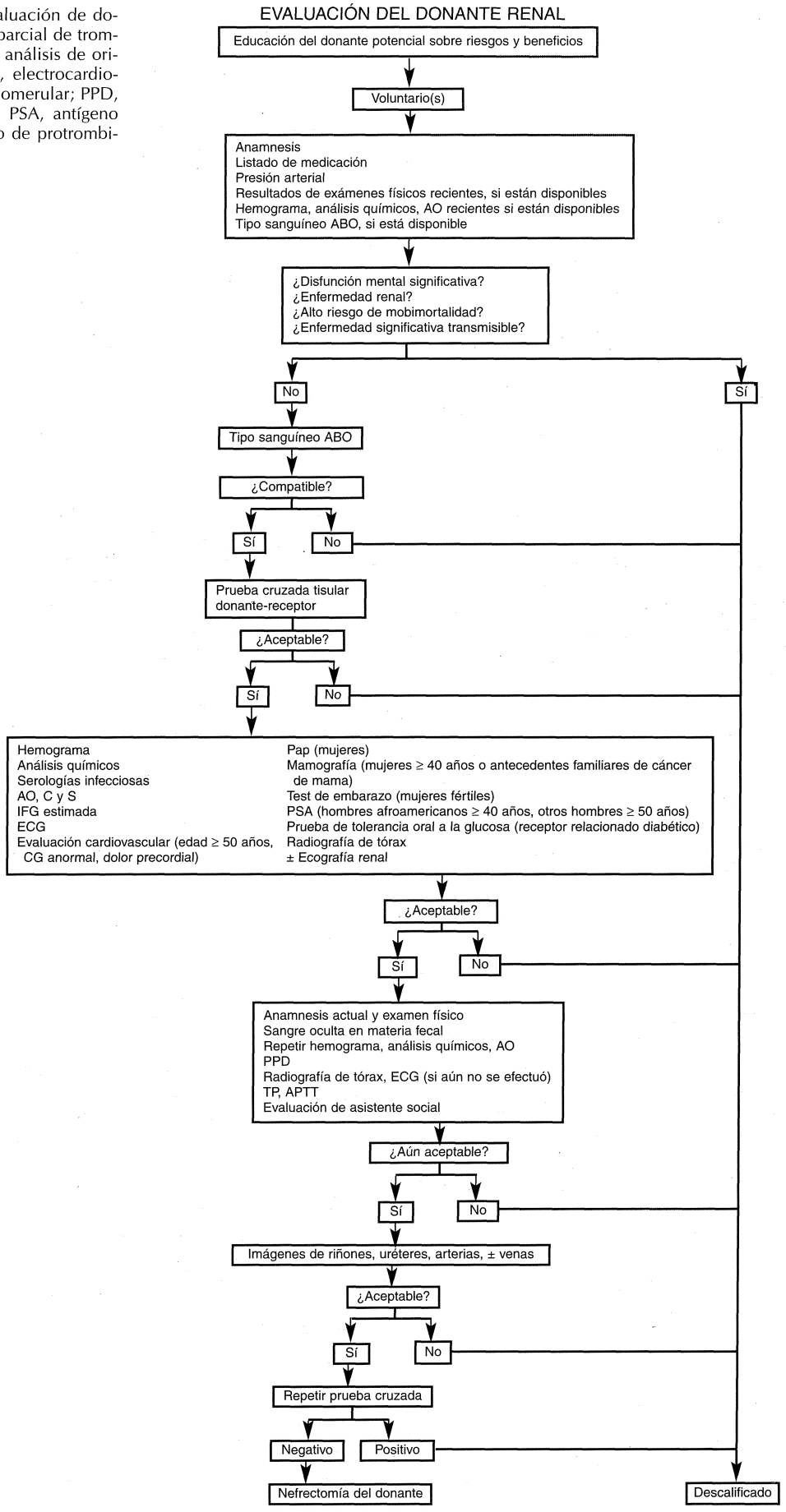
SELECCIÓN, PREPARACIÓN Y CIRUGÍA DEL DONANTE

Los criterios básicos para un donante de riñón son ausencia de enfermedad renal, ausencia de infección activa y ausencia de enfermedad transmisible. Si el riñón proviene de un donante vivo o de un donante con muerte cerebral, los objetivos quirúrgicos son minimizar el tiempo de isquemia caliente, preservar los vasos renales y preservar el aporte de sangre a los uréteres. En el donante cadavérico se requiere también obtener muestras de histocompatibilidad.

Donante vivo

De acuerdo con la evaluación preoperatoria se debe ser capaz de garantizar al donante vivo una función renal cercana a la normal luego de la nefrectomía unilateral. En la evaluación, si uno de los potenciales riñones del donante es mejor que el otro, el mejor riñón se deja en el donante (Murray y Harrison, 1963). Es preferible utilizar el riñón derecho en las mujeres que quieren embarazarse debido a que tanto la hidronefrosis como la pielonefritis del embarazo ocurren predominantemente en ese riñón (Stevens, 1933; Monga, 1998). La figura 10-2 muestra un algoritmo de evaluación del donante de riñón vivo. Las circunstancias pueden cambiar el orden en el cual se obtienen los datos. **Un donante renal vivo se considera inadecuado cuando existe alguna de las siguientes características: alteraciones mentales importantes, enfermedad renal significativa, alto riesgo de morbimortalidad perioperatoria, enfermedad transmisible grave, incompatibilidad ABO o pruebas cruzadas positivas entre los linfocitos del donante y el suero del receptor.** Se realizan pruebas serológicas para HIV, virus T linfoproliferativo humano de tipo 1, hepatitis, CMV y sífilis. En algunos programas también se realizan screening para virus Epstein-Barr (Bia y col., 1995), especialmente cuando el receptor es un niño. La diabetes mellitus se excluye en el donante mediante la determinación del nivel de glucosa plasmática al azar menor de 200 mg/dL; glucemia en ayunas menor de 125 mg/dL; o si luego de una carga con 75 g de

Fig. 10-2. Algoritmo para la evaluación de donante renal vivo. APTT, tiempo parcial de tromboplastina activado; AO, C y S, análisis de orina, cultivo y sensibilidad; ECG, electrocardiograma; IFG, índice de filtrado glomerular; PPD, prueba cutánea de tuberculina; PSA, antígeno prostático específico; TP, tiempo de protrombina.



Cuadro 10-7. *Listado de estudios por imágenes para donante renal vivo*

	Estudios por imágenes		
	Angiotomografía computarizada helicoidal tridimensional con contraste IV o sin él	*Urograma IV + arteriografía*	*MRI + gadolinio IV*
Detección de cálculos	1	2	3
Detección de masas	1	3	2
Definición del sistema colector	1,5	1,5	3
Arterias (*N*)	2,5	1	2,5
Venas (*N*)	1,5	3	1,5
Morbilidad del paciente	1	3	2
Total	8,5	13,5	14
Orden	1	2	3

1, mejor. IV, intravenosa.
Basado en los datos de Pozniak MA, Lee FT: Computed tomographic angiography in the preoperative evaluation of potential renal transplant donors. Curr Opin Urol 1999;9:165; and Tsuda K, Murakami T, Kim T, et al: Helical CT angiography of living renal donors: Comparison with 3D Fourier transformation phase contrast MRA. J Comput Assist Tomogr 1998;22:186.

glucosa el nivel de glucosa plasmática a las 2 horas es menor de 200 mg/dL (Informe del Expert Commitee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997). Se debe realizar una ecografía abdominal para excluir donantes con anormalidades renales significativas y para detectar anormalidades intraabdominales incidentales. Las técnicas de diagnóstico por imágenes para donantes renales vivos se comparan en el cuadro 10-7. **La angiotomografía computarizada tridimensional sin contraste intravenoso y con él seguida de una placa simple del abdomen ha sido ampliamente aceptada debido a que excluye en forma satisfactoria la enfermedad litiásica, muestra la anatomía renal y vascular y define el sistema colector urinario, todo esto con una morbilidad mínima para el donante y un costo razonable** (Tsuda y col., 1998; Pozniak y Lee, 1999).

La lesión por hiperfiltración no debe ser un problema para el donante renal vivo. El clearance de creatinina alcanza rápidamente el 70 al 80% de los niveles preoperatorios y se ha demostrado que esto se sostiene por más de 10 años (Najarian y col., 1992). El desarrollo de hipertensión tardía es casi el mismo de la población general y el desarrollo de proteinuria es insignificante (Steckler y col., 1990; Kasiske y col., 1995). La mortalidad del donante renal se ha estimado en 0,03%, el riesgo de un potencial deterioro de la calidad de vida o una complicación debilitante permanente se estimó en 0,23% y hay reportes aislados de desarrollo de ERET en donantes renales (Bia y col., 1995). **Los riesgos a corto y largo plazo de la nefrectomía en donante vivo son considerados por lo general bastante bajos y la probabilidad de un resultado satisfactorio del injerto es suficientemente alta para tornar los riesgos aceptables para los donantes completamente informados.**

La nefrectomía en el donante se realiza en forma habitual a través de una incisión en el flanco con resección costal (Marchioro y col., 1964) o un abordaje supracostal (Barry y Hodges, 1974) o mediante una incisión anterior extraperitoneal (Jones y col., 1999); se realiza con menos frecuencia mediante un procedimiento con asistencia laparoscópica que incluye una incisión abdominal para extraer el riñón (Ratner y col., 1999; Jacobs y col., 2000). La diuresis se fuerza con una infusión de manitol y líquidos intravenosos. La hidratación del donante vivo durante la noche previa no es necesaria. Más allá del abordaje quirúrgico, el polo superior del riñón habitualmente se moviliza primero, se confirma la diuresis mediante transección del uréter y se observa el flujo de orina antes de interrumpir la circulación renal, y se tiene cuidado de preservar el aporte de sangre al uréter. Si bien no es necesario administrar heparina y luego revertir su efecto durante la nefrectomía del donante a cielo abierto, esto se realiza a menudo durante la nefrectomía laparoscópica debido a que los vasos renales son seccionados colocando grapas vasculares que deben ser retiradas después de la extracción renal y antes de que se inicie el enfriamiento central del órgano mediante la infusión en la arteria renal de solución fría para la preservación renal. El riñón es luego colocado en un baño helado dentro de la sala de operaciones del receptor o almacenado en frío hasta el tiempo del trasplante si el procedimiento se ve retrasado.

Las ventajas informadas sobre la nefrectomía al donante asistida laparoscópicamente cuando se compara con casos históricos de nefrectomía de donante a cielo abierto son la disminución del requerimiento analgésico, la disminución de la estadía hospitalaria y un temprano retorno al trabajo. Las desventajas que se han informado son un aumento del tiempo operatorio, la preferencia del cirujano del donante por el riñón izquierdo, un incremento de la necesidad de equipamiento especial, un mayor tiempo de isquemia caliente y daño renal manifestado por un retraso en la función del injerto y complicaciones ureterales (Nogueira y col., 1999; Barry, 2000). El problema de la lesión ureteral parece haber sido resuelto mediante la modificación de la disección ureteral durante la nefrectomía del donante asistida por laparoscopia (Jacobs y col., 2000).

Donante cadavérico

La certificación de muerte cerebral es responsabilidad del médico del potencial donante cadavérico de órganos.

Los criterios para un donante cadavérico de riñón ideal son función renal normal, ausencia de hipertensión que requiera tratamiento, ausencia de diabetes mellitus, ausencia de enfermedad maligna diferente al tumor primario de cerebro o cáncer de piel superficial tratado, ausencia de infección viral o bacteriana generalizada, análisis de orina aceptable, edad entre 6 y 45 años y la serología negativa para sífilis, hepatitis, HIV y virus linfoproliferativo T humano. Las excepciones se realizan en un esfuerzo para aumentar la reserva de donantes. Si el donante ha permanecido hospitalizado por más de 72 horas se realizan hemocultivos. Las tasas de supervivencia en riñones trasplantados son bajas en riñones cadavéricos de donantes menores de 6 años o mayores de 45 años (Cecka, 2000). La escasa supervivencia de los injertos provenientes de personas muy jóvenes se debe a que éstos tienen partes anatómicas pequeñas y se corre riesgo de problemas técnicos. Existen, sin embargo, reportes de riñones de donantes muy jóvenes que han funcionado en forma satisfactoria (Bretan y col., 1997; Hudnall y col., 1989). El trasplante de ambos riñones de un donante cadavérico con función renal alterada o hallazgos anormales en la biopsia está siendo realizada con mayor frecuencia (Light, 1999; Remuzzi y col., 1999). El cuadro 10-8 muestra los criterios histopatológicos para la selección de riñones trasplantables de donantes cadavéricos.

Los objetivos iniciales de la reanimación de un donante cadavérico con muerte cerebral son presión arterial sistólica de 90 mm Hg y volumen urinario mayor de 0,5 mL/kg/hora. El monitoreo de la presión venosa central o la presión capilar pulmonar de enclavamiento es útil para el manejo de la administración de líquidos (Soifer y Gelb, 1989; Boyd y col., 1991). Los niveles séricos de electrólitos deben controlarse cada 2 a 4 horas. Si los objetivos de la reanimación no pueden ser satisfechos mediante el aporte de líquidos, y la presión venosa central es mayor de 15 cm H_2O, se debe infundir dopamina o dobutamina hasta una dosis de 10 μg/kg/minuto sin causar vasoconstricción renal. Si la bradicardia no responde a la administración de atropina, dopamina o bajas dosis de adrenalina, se debe indicar un marcapasos transitorio. Si la expansión del volumen intravascular y la utilización de vasoconstrictores no promueven la diuresis, se debe infundir furosemida 1 mg/kg con el agregado de 0,5 a 1 g/kg o sin él de manitol. Si se presenta una diabetes insípida que torna imposible el manejo de la diuresis, se puede utilizar una infusión de vasopresina para disminuir el volumen urinario. Debido a que la hipotermia en ocasiones es un irritante cardíaco y produce alteraciones de la coagulación se debe envolver la cabeza, infundir líquidos calientes y cubrir el cuerpo con una manta térmica. La tipificación tisular y la realización de pruebas cruzadas pueden realizarse sobre muestras de sangre periférica o de ganglios linfáticos inguinales antes de la ablación del órgano. El donante cadavérico se mantiene en el quirófano mediante un equipo anestésico para asegurar el apoyo ventilatorio y circulatorio y para administrar fármacos como diuréticos, heparina y agentes α-bloqueantes.

La mayoría de los donantes renales son actualmente donantes de múltiples órganos y las clásicas incisiones medianas abdominales y transversales han sido en gran parte abandonadas en favor del abordaje mediano total con esternotomía mediana (fig. 10-3), incluso cuando solo los riñones son utilizados. **Los principios de la ablación de órganos en donante cadavérico consisten en adecuada exposición, control de los grandes vasos por encima y por debajo de los órganos a ser extirpados, iniciación de la preservación in situ, extirpación de los órganos, separación de éstos, finalización de la preservación, toma de muestras para histocompatibilidad de los órganos extirpados, extirpación de los vasos ilíacos para la reconstrucción vascular de los injertos de páncreas e hígado y embalaje de los órganos.** Los aspectos técnicos del método en bloque se ilustran en la figura 10-3 (Nakazato y col., 1992; Barry, 1996). Algunos equipos de ablación prefieren efectuar una disección mayor in situ antes de extirpar el órgano. Cuando esto ocurre, los riñones son los últimos órganos trasplantables en ser extirpados.

PRESERVACIÓN RENAL

Daño celular

El daño isquémico caliente se debe a una falla en la fosforilación oxidativa y la muerte celular se debe a una depleción de ATP (Belzer y Southard, 1988). El ATP es

Cuadro 10-8. *Sistema de clasificación por biopsia para aloinjertos renales cadavéricos según criterios expandidos**

	Sistema de clasificación				*Recomendaciones según el escore de biopsia*	
Hallazgos	*Ninguno*	*1-20%*	*21-50%*	*>50%*	*Escore*	*Recomendación*
Glomeruloesclerosis	0	1	2	3	0-3	Utilizar como aloinjerto
Fibrosis intersticial	0	1	2	3	4-6	Trasplantar ambos en el mismo receptor
Atrofia tubular	0	1	2	3	7-12	No utilizar
Estenosis vascular	0	1	2	3		

Criterio para biopsia del donante: edad ≥ 55 años, hipertensión, diabetes mellitus, aterosclerosis significativa, falta de demostración de función renal normal durante la hospitalización, incremento de los niveles séricos de creatinina ≥ 2mg/dL.

* Modificado de Light JA: a 25-year history of kidney transplantation at the Washington Hospital Center. In Cecka JM and Terasaki PI (eds): Clinical Transplants 1998. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1999, p 165; and Remuzzi G, Grinyo A, Ruggenenti P, et al: Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. Double Kidney Transplant group. J Am Soc Nephrol 1999;10:2591.

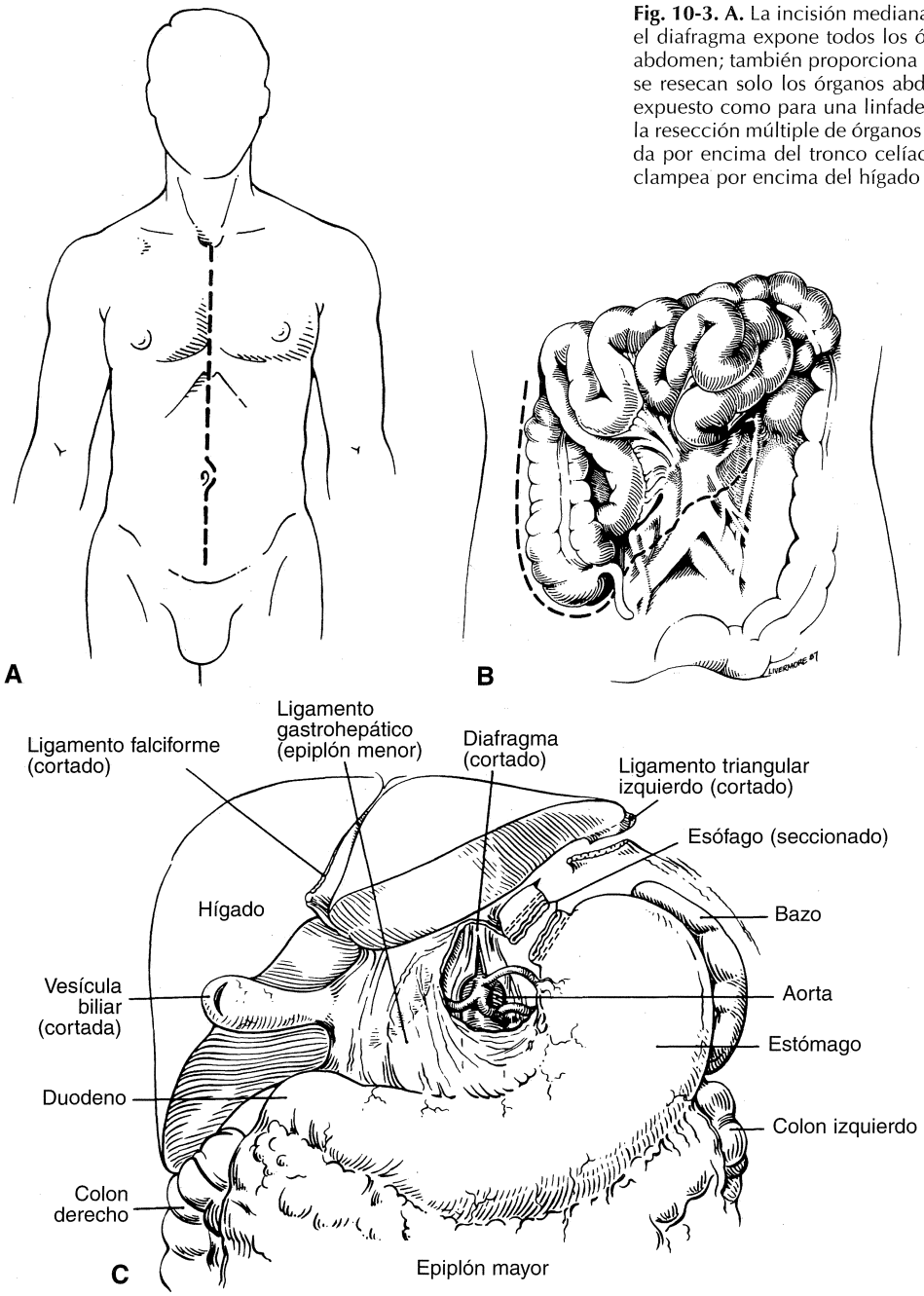


Fig. 10-3. A. La incisión mediana total con apertura del esternón y el diafragma expone todos los órganos trasplantables en pecho y abdomen; también proporciona una excelente exposición cuando se resecan solo los órganos abdominales. **B.** El retroperitoneo es expuesto como para una linfadenectomía retroperitoneal. **C.** Para la resección múltiple de órganos abdominales la aorta es clampeada por encima del tronco celíaco. La vena cava inferior (VCI) se clampea por encima del hígado (no se muestra).

utilizado por la bomba de sodio-potasio para mantener una alta concentración intracelular de potasio y una baja concentración de sodio. **Cuando la bomba de sodio-potasio se daña, el cloruro de sodio y el agua se difunden en forma pasiva dentro de las células y ello conduce a edema celular y a un fenómeno de no reflujo luego de la revascularización renal.** Se pierde potasio y magnesio, se gana calcio, se produce glucólisis anaeróbica y acidosis y se activan las enzimas lisosomales. Esto lleva al suicidio celular. Durante la reperfusión, la hipoxantina, un producto de la degradación del ATP, es oxidada a xantina con formación de radicales libres que causan más daño celular.

Principios de conservación en frío de los riñones

Los requerimientos energéticos se encuentran significativamente reducidos por la hipotermia. Ésta se realiza mediante enfriamiento de la superficie, perfusión pulsátil hipotérmica o mediante lavado con una solución helada seguida de almacenamiento en frío. La solución de lavado levemente hiperosmolar gracias al agregado de solutos como manitol, lactobionato, rafinosa o hidroxietil almidón ayuda a prevenir el edema de las células endoteliales y el fenómeno de "no reflujo". Cuando se daña la bomba de sodio-potasio se produce una transferencia de iones a través de la membrana celular y si la com-

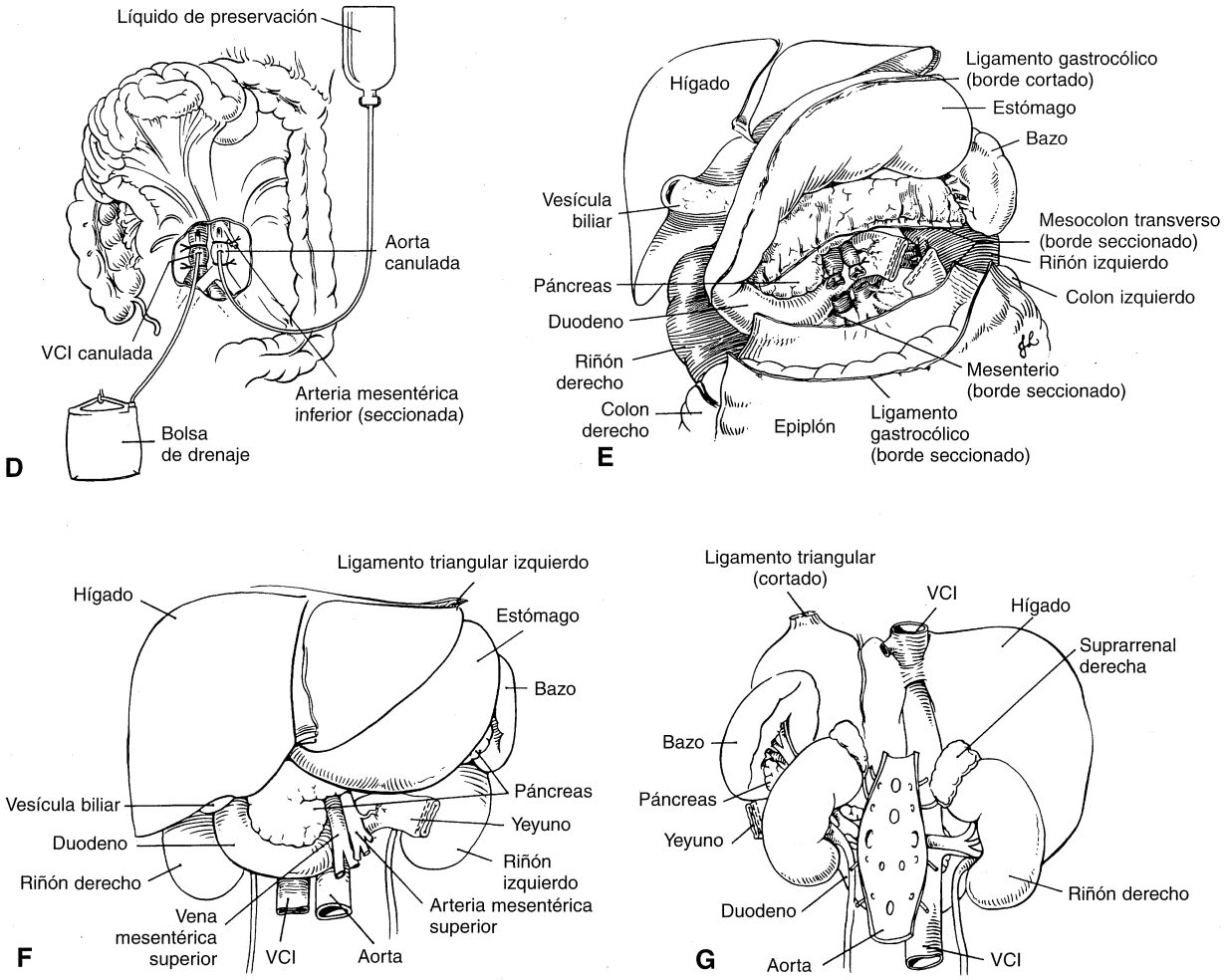


Fig. 10-3. *(Cont.).* **D.** La aorta y la VCI son clampeadas por debajo de los vasos renales, se administra heparina al donante y se canulan los grandes vasos. La aorta proximal se ocluye, la VCI es canulada dentro del pecho o en su extremo distal e in situ se perfunde con una solución de preservación helada, la cual se infunde a través de la cánula aórtica. **E.** El ligamento gastrocólico se secciona, el mesenterio del intestino delgado se secciona junto con la arteria mesentérica superior y la vena, y el intestino delgado se secciona a nivel del ligamento de Treitz. **F.** El esófago se secciona y, con una disección adicional, se extirpa el bloque formado por hígado, estómago, bazo, páncreas, ambos riñones, aorta y VCI. **G.** La muestra se coloca hacia abajo en un recipiente con agua nieve y se separa, primero mediante sección de la aorta hacia atrás entre las arterias lumbares para identificar todas las arterias renales; en segundo lugar, mediante transección de la aorta entre la arteria mesentérica superior y las arterias renales; en tercer lugar, seccionando la pared anterior de la aorta entre las arterias renales; en cuarto lugar, mediante transección de la VCI justo por encima de la entrada de las venas renales; en quinto lugar, cortando la vena renal izquierda en donde ingresa a la VCI. (**A** y **B** de Barry JM: Cadaver donor nephrectomy. En Novick AC, Streem SB, Pontes JL [eds]: Stewart's Operative Urology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989, págs. 294-300; **C-G** de Barry JM: Donor nephrectomy. En Marshall FF [ed]: Textbook of Operative Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1996, págs. 235-247.)

posición electrolítica de la solución de lavado es casi la misma que la intracelular, el equilibrio electrolítico se mantiene. Las infusiones de ATP-$MgCl_2$ se han evaluado como fuente de energía. Los bloqueantes de los canales del calcio, los inhibidores de la xantina oxidasa, los radicales libres y los estabilizadores lisosomales como la metilprednisolona se han utilizado para reducir el daño isquémico (Marshall y col., 1994).

Preservación clínica del trasplante renal

Los métodos básicos de preservación del riñón son la perfusión pulsátil mecánica con una solución proteica (Belzer y col., 1967) y el lavado hipotérmico seguido de almacenamiento frío simple (Collins y col., 1969). Después de que se demostró que ambos métodos proporcionaron resultados equivalentes en riñones caninos luego de 48 horas de preservación (Halasz y Collins, 1976) el almacenamiento frío simple se ha utilizado más ampliamente para la preservación de riñones humanos. La perfusión mecánica ha proporcionado una preservación fiable del riñón humano por 72 horas (Feduska y col., 1978) y puede ser el método preferido para la preservación de riñones provenientes de donantes cadavéricos en paro cardíaco (Matsuno y col., 1998; Light JA, 1990). Existen informes sobre extensiones exitosas del tiempo de preservación, de 48 a 95 horas con almacenamiento frío solamente o en combinación con perfusión mecánica (Haberal y col., 1984). Una revisión de 38.057 trasplantes renales cadavéricos no mostró diferencias significativas en

la supervivencia del injerto en hasta 3 años para los riñones que fueron preservados mediante una perfusión pulsátil mecánica o almacenamiento frío simple (Gjertson, 1995).

La solución UW (Belzer y Southard, 1988) minimiza el edema celular usando los solutos impermeantes lactobionato, rafinosa e hidroxietil almidón. El fosfato se utiliza por sus cualidades buffer para hidrogeniones, la adenosina para la síntesis de ATP durante la reperfusión, el glutatión es un radical libre, el allopurinol inhibe a la xantina oxidasa y la génesis de radicales libres y el magnesio y la dexametasona son agentes estabilizantes de membrana. Una gran ventaja de esta solución ha sido su utilidad como solución conservadora universal para todos los órganos intraabdominales. Un estudio prospectivo aleatorizado de 695 injertos renales cadavéricos preservados tanto con solución UW como con solución Euro-Collins mostró que la solución UW daba como resultado una significativamente más rápida reducción de los niveles séricos de creatinina en el posoperatorio, una tasa de diálisis posoperatoria significativamente menor y un 6% más de supervivencia del injerto al año en comparación con los riñones preservados en solución Euro-Collins (Ploeg y col., 1992). Un análisis de los datos del Collaborative Transplant Study para los primeros trasplantes renales cadavéricos realizado en un período de más de 10 años reveló que las tasas de supervivencia de los injertos renales eran significativamente mejores en el grupo de riñones preservados con solución UW en comparación con los preservados en solución Euro-Collins (Opelz y Wujciak, 1996).

Los efectos perjudiciales de los eventos relacionados con la ablación del riñón cadavérico y los efectos deletéreos del daño durante la preservación se demuestran con el 6% de mejor supervivencia al año en 2.071 riñones trasplantados de donantes vivos no relacionados en comparación con 35.289 trasplantes primarios con riñón cadavérico (Cecka, 2000).

La expansión de la reserva de donantes de riñón cadavérico gracias a la utilización de donantes en paro cardíaco ha renovado el interés sobre la perfusión pulsátil mecánica debido a que esto permite la verificación de viabilidad (Light JA, 1999; Matsuno y col., 2000) **y se ha demostrado claramente en el laboratorio que la perfusión pulsátil es superior al almacenaje en frío simple para los riñones sujetos a un tiempo significativo de isquemia caliente** (Halasz y Collins, 1976).

SELECCIÓN DE RECEPTORES PARA TRASPLANTE DE RIÑÓN CADAVÉRICO

En los Estados Unidos ha evolucionado un sistema de puntuación para la selección de receptores para trasplante de riñón cadavérico que se presenta en el cuadro 10-9 (USRDS, 1999). Las investigaciones iniciales consisten en la determinación del grupo sanguíneo ABO y la negatividad de microcitotoxicidad linfocitaria mediante pruebas cruzadas entre el donante y el receptor. Los pacientes cuyos sueros reaccionan con una gran proporción de linfocitos en paneles aleatorios o seleccionados tienen niveles muy altos de anticuerpos reactivos y reciben puntos adicionales debido a que la probabilidad de obtener un riñón histocompatible para ellos se reduce en comparación con los candidatos a trasplante minimamente sensibilizados. El tiempo en la lista de espera, la histocompatibilidad entre el donante y el receptor, la donación previa de órgano vital y la edad menor de 18 años reportan puntos adicionales. Se confecciona una calificación para cada uno de los potenciales receptores y los candidatos son enlistados por orden de acuerdo con su calificación. El paciente con la mayor puntuación se coloca en primer lugar para un riñón específico. El injerto renal es luego ofrecido por turno a cada uno de los potenciales receptores en el listado final. Si no existe un receptor adecuado en una lista local, el injerto renal es ofrecido a los pertenecientes a una lista regional y, de ser necesario, a una lista nacional. Es obligatorio otorgar un riñón cuando hay compatibilidad absoluta en los antígenos HLA-A, HLA-B y HLA-DR entre un donante de riñón cadavérico y un receptor grupo sanguíneo ABO compatible, no idénticos, en una lista de espera nacional.

Cuadro 10-9. *Sistema de asignación de trasplante de riñón cadavérico**

Variable	*Puntos*
Tiempo de espera	1/año
Espera mayor	Fracción de 1
Anticuerpos reactivos al panel HLA > 80%	4
Edad 0-10 años	4
Edad 11-17 años	3
Donante de riñón, segmento hepático, segmento pulmonar, páncreas parcial o segmento de intestino delgado	4
Puntos de histocompatibilidad	Máximo de 7
No B o no correspondencia DR	7
Uno B o no correspondencia DR	5
Dos B o no correspondencia DR	2

* La asignación es obligatoria si donante y receptor comparten igual HLA-A, HLA-B, HLA-DR, y DR y se requiere compatibilidad de grupo sanguíneo ABO y que no exista parentesco.
HLA, antígeno leucocitario humano.
Datos de 1999 Annual Report of the U.S. Scientific Registry for Transplant Recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network: Transplant Data: 1989-1998. U.S. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Office of Special Programs, Division of Transplantation, Rockville, MD; UNOS, Richmond, VA.

EVALUACIÓN PREOPERATORIA

Antes del trasplante renal, antecedentes, examen físico y estudios diagnósticos del receptor se enfocan en la búsqueda de problemas médicos concomitantes como enfermedad cardíaca sintomática, infección activa y la necesidad de realizar nuevas pruebas cruzadas debido a recientes transfusiones de sangre o a muestras de suero desactualizadas. Se asignan protocolos de inmunosupresión y profilaxis de infección, se realiza una determinación preliminar sobre la necesidad de cuidados intensivos, se toma la decisión final de llevar a cabo la operación de trasplante y el equipo reserva la sala de operaciones.

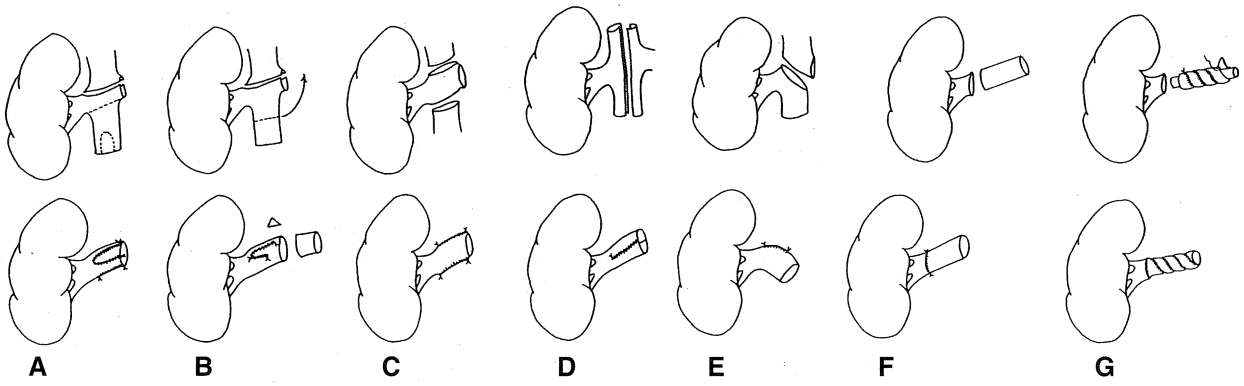


Fig. 10-4. A-F. Los métodos para extender la vena renal derecha incluyen modificaciones de la VCI y un injerto libre de vena ilíaca externa del donante. Los primeros dos métodos son valiosos cuando la porción cefálica de la vena renal derecha ha sido comprometida por la separación del injerto hepático de los injertos renales. (**A** y **B** de Barry JM, Lemmers MJ: Patch and flap techniques to repair right renal vein defects caused by cadaver liver retrieval for transplantation. J Urol 1995; 153:1803; **C** de Barry JM, Fuchs JEF: Right renal vein extension in cadaver kidney transplantation. Arch Surg 1978;113-300; **D** y **F** de Barry JM, Hefty TR, Sasaki T: Clam-shell technique for right renal vein extension in cadaver donor kidneys. Am J Surg 1978;135:867.)

PREPARACIÓN DEL INJERTO RENAL

El injerto renal de un donante vivo de riñón requiere poca preparación del equipo del receptor del trasplante renal debido a que la mayor parte de la preparación se ha realizado in situ por el equipo del donante. Se observa una excepción para el caso del riñón que ha sido extirpado en forma laparoscópica. Es práctica de algunos equipos de ablación de donante vivo por vía laparoscópica enviar una muestra heparinizada de "nefrectomía radical" en hielo con grapas a lo largo de los vasos al equipo quirúrgico del receptor, los cuales luego retiran las grapas vasculares, lavan el riñón con una solución fría, y realizan una disección final del injerto renal.

En el trasplante de riñón cadavérico la corta vena renal derecha puede ser alargada mediante una variedad de técnicas que implican el uso de la vena cava inferior o la vena ilíaca externa del donante (fig. 10-4). Antes de utilizar la vena cava inferior del donante para proveer extensión a la vena renal derecha en trasplante de riñones cadavéricos se prefería el riñón izquierdo, debido a que su vena renal es más larga. Las técnicas para el manejo de las múltiples arterias renales tanto de donante cadavérico como de donante vivo, se muestran en la figura 10-5.

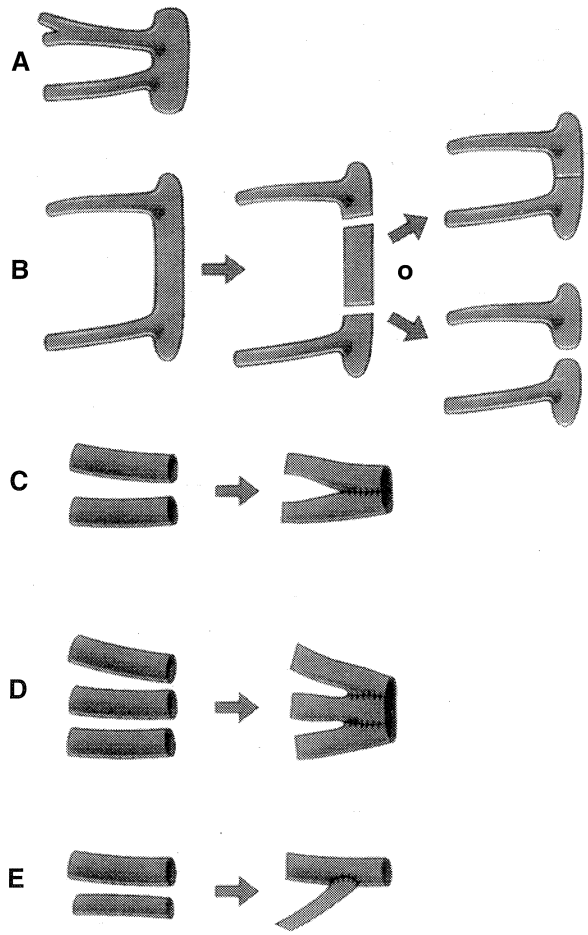


Fig. 10-5. Preparación del trasplante de riñón con múltiples arterias renales. **A** y **B.** Uso de parches aórticos cuando el riñón proviene de un donante cadavérico. **C** y **D.** El pantalón o el pantalón de tres piernas son utilizados cuando no está disponible un parche aórtico, como cuando el riñón proviene de un donante vivo. **E.** Anastomosis de segmento de arteria renal a la arteria renal principal. La arteria renal segmentada puede también anastomosarse a la arteria epigástrica inferior utilizando una técnica terminoterminal. (**A-E**, de Barry JM: Technical aspects of renal transplantation. En Schrier RW [ed]: Atlas of Diseases of the Kidney. Philadelphia, Current Medicine, 1998, pág. 14.4.)

OPERACIÓN EN EL RECEPTOR

Las responsabilidades habituales tanto del equipo anestésico como del quirúrgico se describen en el cuadro 10-10.

Se debe administrar profilaxis antibiótica antes de la cirugía y continuarla en el posoperatorio hasta tanto se conozcan los resultados de los cultivos intraoperatorios. El tratamiento inmunosupresor se comienza justo antes o durante la cirugía en el caso de receptor de donante cadavérico y, en algunos programas, en la semana previa al trasplante en un receptor de riñón de donante vivo.

Luego de la inducción anestésica y la colocación de un catéter venoso central para monitoreo de presión venosa

Cuadro 10-10. *Responsabilidades habituales del equipo anestésico y quirúrgico durante el trasplante renal*

Equipo anestésico	*Equipo quirúrgico*
Inducción anestésica	Posición del paciente
Acceso venoso central	Cateterización vesical
Administración de antibióticos	Preparación preliminar de la piel
Administración de inmunosupresores	Exposición quirúrgica del sitio operatorio
Administración de heparina	Revascularización renal
Garantizar las condiciones para la diuresis	Reconstrucción del tracto urinario
	Cierre de la herida

se deben preparar tanto la piel como los genitales, se coloca un catéter Foley en la vejiga o sustituto vesical. **Es de gran utilidad tener el catéter conectado a un sistema de drenaje de tres vías lo que permite el llenado y el vaciado intraoperatorios de la vejiga, especialmente en un receptor pequeño o en un individuo que presenta una vejiga pequeña disfuncionalizada.** La vejiga o la vejiga sustituta es lavada con una solución de antibiótico de amplio espectro, como neomicina-polimixina B, y llenada por gravedad. El catéter es clampeado hasta que sea el tiempo de realizar la ureteroneocistostomía. El autoestático unido a la mesa de operaciones se flexiona y rota hacia el cirujano, lo que permite que la operación se realice con un cirujano y un asistente (fig. 10-6). La infusión de antibiótico se utiliza liberalmente durante el procedimiento. La presión venosa central se mantiene entre 5 y 15 cm H_2O mediante la infusión intravenosa de líquidos. Si la administración de líquidos no es suficiente para mantener una presión arterial media mayor de 60 mm Hg y una presión arterial sistólica mayor de 90 mm Hg, se debe iniciar una infusión con dopamina o dobutamina.

En adultos y niños cuyo peso es mayor de 20 kg, el injerto renal debe colocarse extraperitoneal en la fosa ilíaca contralateral a través de una incisión de Gibson que preserva el músculo recto. Esto permite que la pelvis renal y el uréter sean las estructuras más mediales en caso de que una cirugía del tracto urinario sea necesaria en el injerto renal. Si existe alguna duda sobre si habrá o no suficiente lugar en la pelvis izquierda de un paciente pequeño para un riñón grande, la colocación del riñón en el lado derecho permite tener acceso a una más amplia selección de arterias y venas para la reconstrucción vascular. En los niños pequeños esto se realiza mediante la ampliación de la incisión de Gibson hacia el margen costal derecho o mediante una incisión mediana abdominal. En los hombres se preserva el conducto espermático y se retrae hacia la línea media. En las mujeres el ligamento redondo es ligado y cortado. Los vasos sanguíneos del receptor se disecan y los linfáticos se ligan y cortan para evitar el desarrollo de linfocele posoperatorio. **Los cirujanos deben tener cuidado de no confundir el nervio genitofemoral con un vaso linfático.**

Antes de la oclusión vascular temporal habitualmente se administran 30 unidades/kg de heparina al receptor. Durante las anastomosis vasculares se inicia una infusión de manitol para que actúe como purificador de radicales

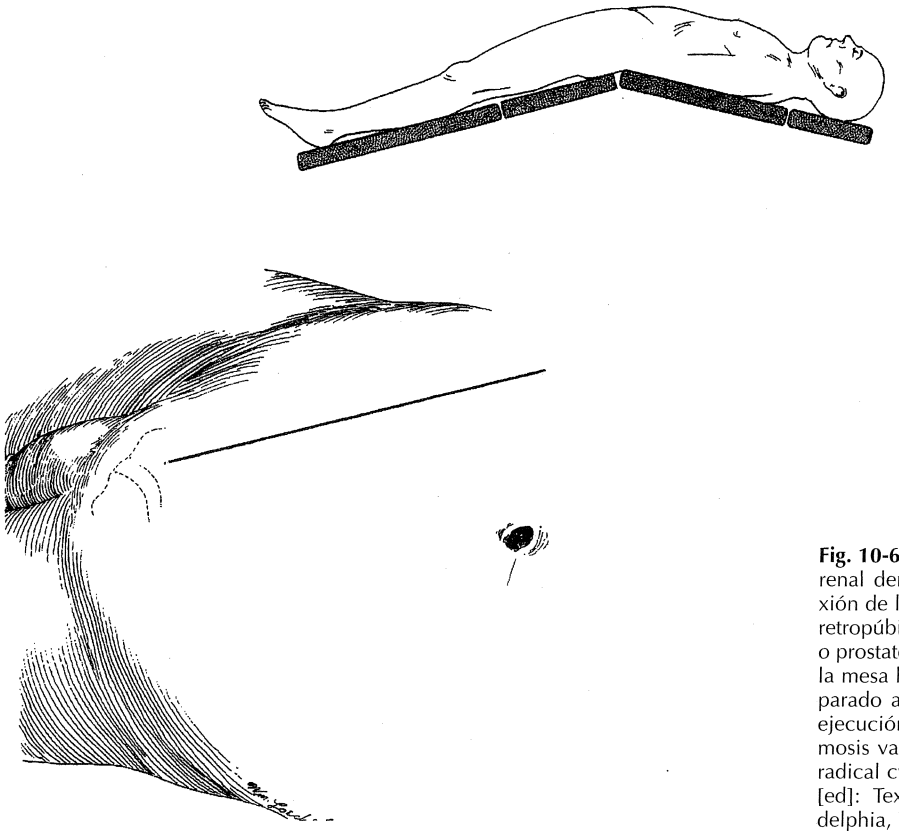


Fig. 10-6. Posición del paciente para trasplante renal dentro de la fosa ilíaca derecha. La flexión de la mesa abre la fosa ilíaca y el espacio retropúbico, como para una cistectomía radical o prostatectomía a cielo abierto. La rotación de la mesa hacia el cirujano, el cual se encuentra parado a la izquierda del paciente, mejora la ejecución de las caras laterales de las anastomosis vasculares. (De Montie JE: Technique of radical cystectomy in the male. En Marshall FF [ed]: Textbook of Operative Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pág. 399.)

libres y como diurético osmótico. La infusión de solución fisiológica proporciona la expansión de volumen intraoperatoria. El agregado de una infusión con albúmina ha ayudado a promover una temprana función renal en el trasplante de riñón cadavérico (Dawidson y col., 1994). Es una práctica frecuente mantener el trasplante renal frío mediante un envoltorio esponjoso empapado en solución fisiológica fría o colocándolo en una bolsa plástica o guante lleno con hielo derretido. La arteria renal habitualmente se anastomosa con la parte final de la arteria ilíaca interna o con la pared lateral de la arteria ilíaca externa (fig. 10-7). Otras ubicaciones posibles para la anastomosis arterial se establecen según la situación clínica e incluyen arteria ilíaca común, aorta, arteria esplénica y arteria renal nativa. La arteriosclerosis moderada de la arteria ilíaca interna puede resolverse mediante endarterectomía. En el caso de arteriosclerosis significativa de ese vaso la arteria renal se anastomosa en forma terminolateral con la arteria ilíaca externa o con la arteria ilíaca común. Una perforadora aórtica es útil para crear un agujero en un vaso rígido o arteriosclerótico y para prevenir la coaptación de la arteria renal y la trombosis si se produjera hipotensión.

Cuando los vasos pelvianos no son apropiados para la revascularización renal se puede realizar un trasplante renal ortotópico con anastomosis de la arteria renal a la arteria esplénica o a la arteria renal nativa y la reconstrucción venosa con vena renal o vena cava inferior (Gil-Vernet y col., 1989).

Es aconsejable efectuar anastomosis de la arteria renal en primer lugar debido a que es la más crítica de las dos anastomosis vasculares, el riñón se encuentra sujeto por la anastomosis venosa y la oclusión venosa puede retrasarse hasta después de la anastomosis de la arteria renal. Esto resulta en una disminución del tiempo de oclusión de la vena ilíaca y reduce el riesgo de trombosis venosa iliofemoral. **En un individuo sometido a trasplante renal repetido que ha tenido un trasplante previo anastomosado a la arteria ilíaca interna contralateral no debe utilizarse la arteria ilíaca interna homolateral.** Esto es para preservar el aporte sanguíneo al cuerpo cavernoso y reducir el riesgo de impotencia iatrogénica (Gittes y Waters, 1979). La vena renal, con una extensión o sin ella, habitualmente se anastomosa en forma terminolateral a la vena ilíaca. Cuando la vena renal es corta, es útil movilizar completamente la vena ilíaca externa ligando y cortando las ramas glútea e ilíaca interna.

Cuando se trasplanta un riñón adulto al retroperitoneo derecho de un niño pequeño, la vena renal a menudo debe ser acortada para evitar la redundancia con la anastomosis a la vena cava inferior.

La furosemida se infunde por lo común justo antes de la apertura de los clamps vasculares. Luego de la revascularización renal, la inyección de verapamilo, un bloqueante de los canales del calcio, dentro de la circulación arterial renal de un injerto de riñón cadavérico ha mostrado proteger al riñón del daño de reperfusión (Dawidson y col., 1994).

La reconstrucción del tracto urinario se realiza habitualmente mediante una ureteroneocistostomía antirreflujo, para la cual existen varias técnicas (Politano y Leadbetter, 1958; MacKinnon y col., 1968; Konnak y col., 1975; Texter y col., 1976; Barry, 1983). **Muchos cirujanos prefieren un abordaje extravesical que uno transvesical para la ureteroneocistostomía debido a**

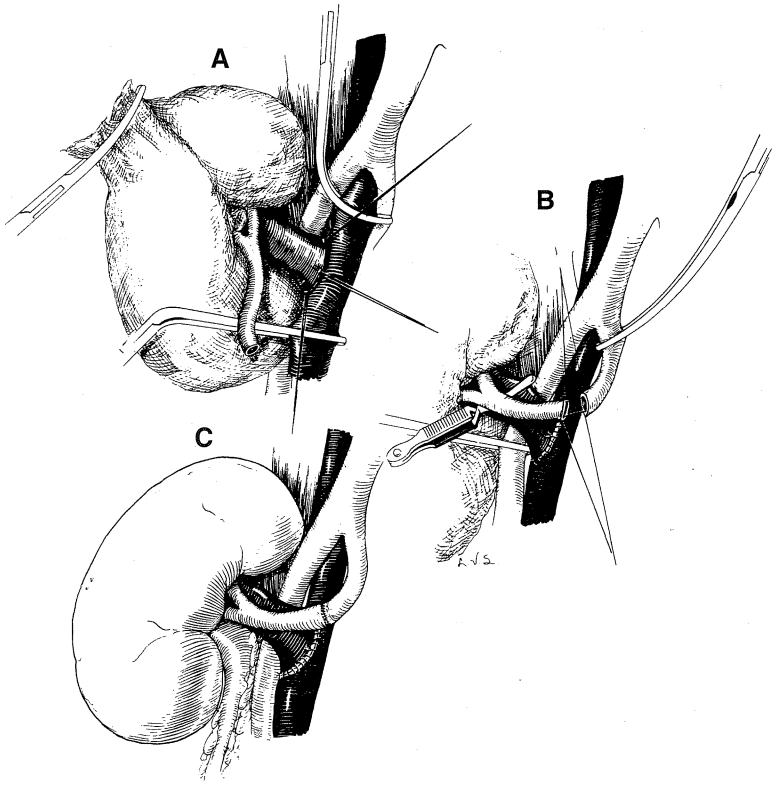


Fig. 10-7. A. La vena renal es anastomosada a la vena ilíaca externa, habitualmente medial a la arteria ilíaca externa. Cuando el receptor tiene una arteria ilíaca tortuosa, la anastomosis venosa se realiza mejor en forma lateral al arco de la arteria ilíaca externa. **B.** En ausencia de arterioesclerosis significativa del receptor la arteria renal se anastomosa usualmente con la arteria ilíaca interna con suturas no absorbibles Nº 5-0 o 6-0 monofilamento. Muchos autores prefieren realizar la anastomosis de la arteria renal antes de la anastomosis venosa. Si existe una arterioesclerosis significativa de la ilíaca interna, o la arteria renal contralateral se ha utilizado en un trasplante renal previo en un individuo, la arteria ilíaca externa o la ilíaca común se convierten en vasos blanco para la anastomosis de la arteria renal. **C.** La anastomosis venosa y arterial completa. (**A-C**, de Salvatierra O Jr: Renal transplantation. En Glenn JF [ed]: Urologic Surgery, 4th ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1991, págs. 243-251.)

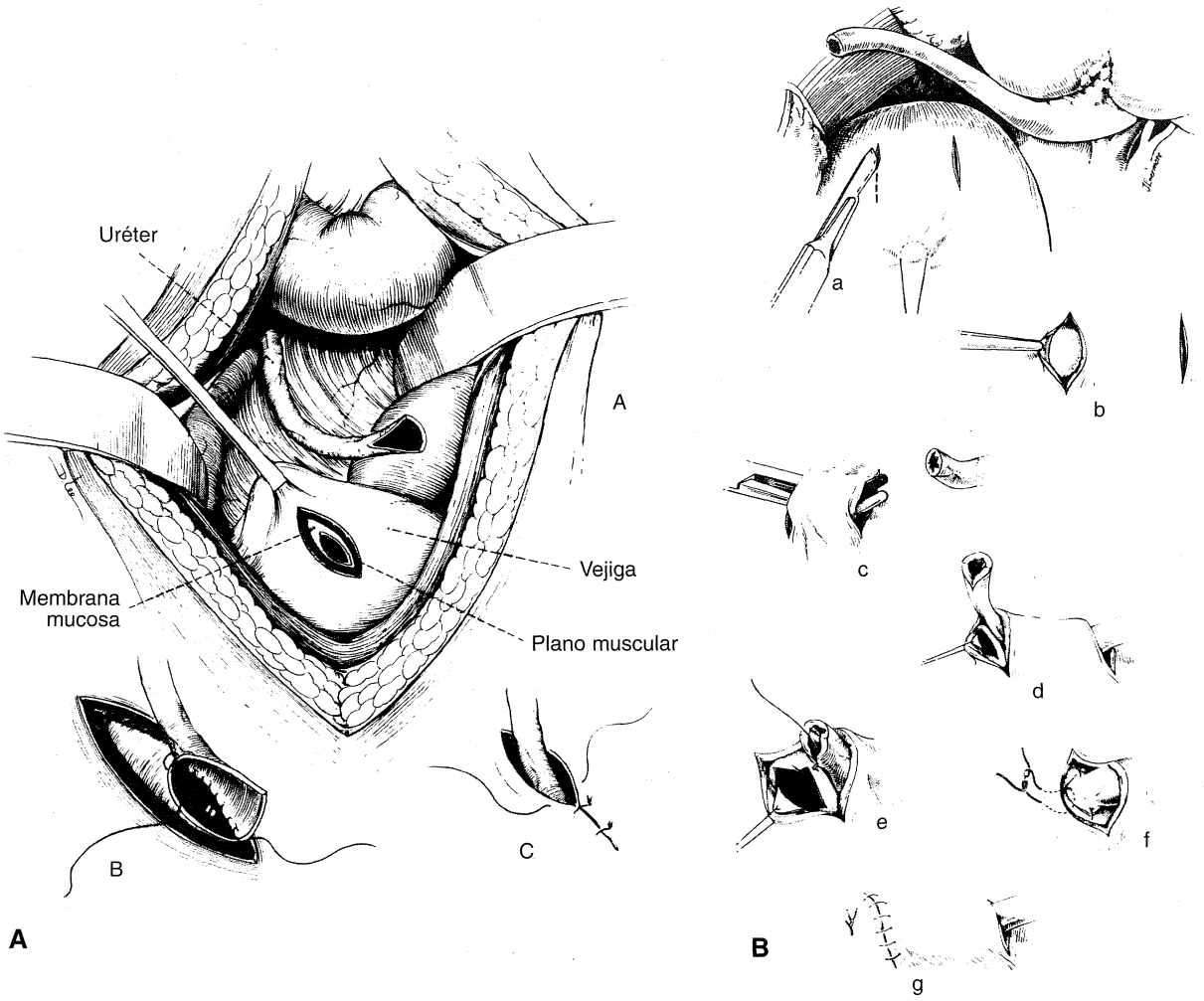


Fig. 10-8. Tres ejemplos de ureteroneocistostomía extravesical. **A.** Se realiza una incisión anterolateral seromuscular baja hacia la abultada mucosa vesical. La vejiga es drenada, se secciona la mucosa y se anastomosa el uréter a la vejiga (como se muestra) con suturas finas reabsorbibles. Se utiliza un punto de anclaje para sostener el uréter en la vejiga previniendo la migración proximal en el túnel (no se muestra). La capa seromuscular es posteriormente cerrada sobre el uréter. **B.** Los pasos a-c se completan con la vejiga llena con una solución antibiótica. El anestesista desclampea el catéter antes de la incisión mucosa y los pasos d-g se completan con sutura fina reabsorbible.

(Continúa)

que es más rápido, no se requiere una cistotomía accesoria y se necesita menos longitud ureteral, de modo de garantizar un suministro de sangre ureteral distal (figs. 10-8 y 10-9). En la figura 10-8C se muestra una técnica rápida que puede utilizarse con tutor o sin él cuando el paciente tiene una vejiga muy pequeña o el procedimiento debe realizarse con rapidez. Las indicaciones para ureteroureteroanastomosis y pieloureteroanastomosis son: injertos ureterales cortos o isquémicos, capacidad vesical muy limitada o preferencia del cirujano. Cuando existe preocupación sobre la técnica de ureteroneocistostomía o cuando se han realizado ureteroureteroanastomosis o pieloureteroanastomosis se utilizan catéteres doble cola de chancho ureterales. La utilización sistemática de un tutor ureteral para todos los casos ha llevado a una reducción de la incidencia de complicaciones ureterales (Pleass y col., 1995). Los resultados de largo plazo del trasplante renal en una válvula vesical han sido muy satisfactorios (Indudhara y col., 1998).

Cuando un paciente con una vejiga intestinal es sometido a un trasplante renal, el injerto renal debe colocarse de manera que no interfiera con el sitio del ostoma y contribuya a una mala colocación del dispositivo urinario y la subsecuente filtración de orina. La técnica para el implante ureteral en un reservorio intestinal es la misma que para la de ureteroneocistostomía. El reservorio es irrigado para dejarlo libre de mucus con una solución antibiótica y el mejor sitio para el implante ureteral es elegido con el reservorio lleno. La anastomosis ureteral a menudo se protege con un tutor que se deja colocado por varias semanas.

Cuando ambos riñones de un donante cadavérico con una función renal marginal son trasplantados dentro del mismo receptor, un riñón puede trasplantarse dentro de cada fosa ilíaca mediante una incisión vertical en la línea media o mediante incisiones de Gibson separadas o ambos riñones pueden colocarse en el retroperitoneo derecho, uno por encima del otro (Masson y Hefty, 1998). El

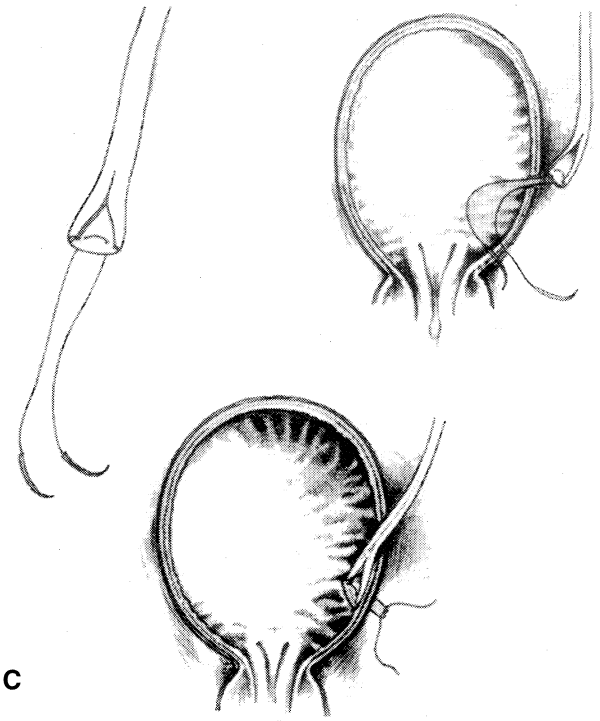


Fig. 10-8. *(Cont.).* **C.** A través del uréter se lleva a cabo una sutura en puntos totales con aguja doble, los extremos de la sutura y el uréter se introducen dentro de la luz de la vejiga, y la sutura se anuda por fuera de la pared vesical. Si la incisión seromuscular es demasiado grande, ésta es cerrada sobre el uréter con sutura fina reabsorbible de puntos separados. (**A.** de Konnak JW, Herwig KR, Finkbeiner A, y col.: Extravesical ureteroneocystostomy in 170 renal transplant patients. J Urol 1975;113:299-301; **B.** de Barry, JM: Unstented extravesical ureteroneocistostomy in kidney transplantation. J Urol 1983;129:918-919; **C.** Reimpreso de Urology vol. 7, Texter JH Jr, Bokinsky G, Whitesell AI, y col.: Simplified experimental ureteroneocystostomy, págs. 21-23, Derechos de reproducción 1976, con autorización de Elsevier Science.)

primer trasplante puede anastomosarse a la vena cava inferior y a la arteria ilíaca común y el segundo a la vena ilíaca externa y a las arterias ilíacas interna o externa.

El trasplante renal no complicado puede cerrarse mediante una variedad de técnicas de sutura continuas o separadas sin drenajes a menos que se planee anticoagulación. Si se ha utilizado el abordaje mediante retracción del músculo recto, no se requiere ninguna sutura a nivel de éste; simplemente se cierra la fascia anterior del recto después de que los músculos oblicuo externo, oblicuo interno y transversos abdominales y sus fascias han sido cerrados en la cara superolateral de la herida. **En el caso de los pacientes obesos se recomienda un drenaje cerrado por succión a nivel del tejido subcutáneo.** Una sutura subcuticular absorbible elimina la necesidad de la subsecuente extracción de puntos o grapas.

CUIDADOS POSOPERATORIOS

Manejo de líquidos y electrólitos

En el caso de pacientes con función inicial del trasplante renal el manejo posoperatorio de líquidos y electrólitos es simple. Se administra solución salina al 0,45% y dextrosa al 5% para reponer las pérdidas insensibles estimadas y solución salina al 0,45% sin dextrosa en la misma cantidad que la producción urinaria de la hora previa. Cuando la producción urinaria es alta, estos regímenes reducen la probabilidad de diuresis inducida por glucosa. **Un método opcional para el manejo de líquidos en el receptor del trasplante renal de donante vivo es un protocolo fijo de 125 a 200 mL/hora de solución salina normal de 0,45 y dextrosa al 5% con bolos ocasionales de líquidos si se presenta hipotensión** (Hatch y col., 1985). Los niveles de electrólitos séricos deben controlarse cada 4 a 8 horas y se debe agregar potasio a la solución intravenosa cuando los niveles de potasio sérico disminuyan a la mitad del valor normal. Cuando se produce un retraso de la funcionalidad del injerto, la solución descrita con anterioridad se administra a una velocidad capaz de mantener la presión venosa central entre 10 y 15 cm H_2O durante 2 a 3 horas y se administra furosemida intravenosa en un esfuerzo por inducir la diuresis. El paciente oligúrico puede requerir tratamiento urgente para la hiperpotasemia con cloruro de calcio intravenoso, bicarbonato de sodio intravenoso, solución de glucosa-insulina o diálisis.

Si se produce la diuresis y al día siguiente el nivel de creatinina sérica se reduce de manera significativa, no se requiere un radiorrenograma basal. Está indicada la rea-

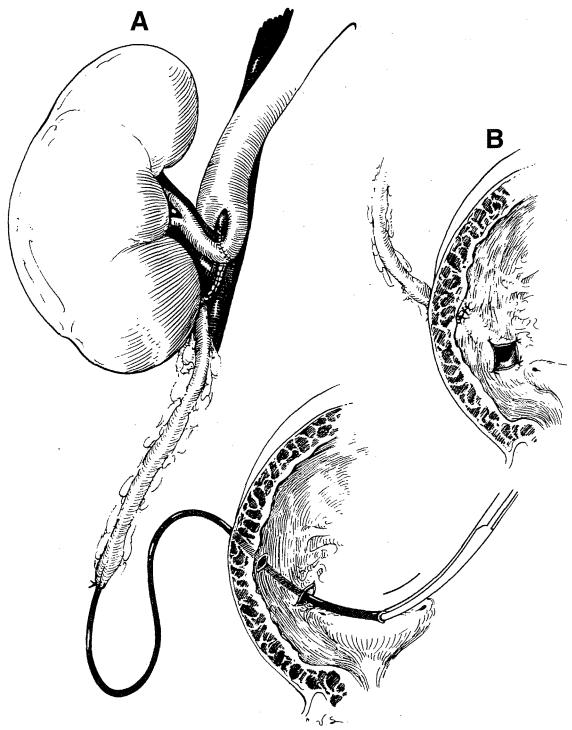


Fig. 10-9. Ureteroneocistostomía transvesical. **A.** Un catéter de 8 Fr es pasado a través del túnel submucoso y ligado al uréter del trasplante. **B.** Se dirige al uréter a través del túnel y se anastomosa a la vejiga con hilo fino reabsorbible. La sutura distal ancla al uréter a la muscular de la vejiga. Finalmente, se cierra la cistostomía con una o dos capas de sutura reabsorbible. (**A** y **B**, de Salvatierra O Jr: Renal transplantation. En Glenn JF [ed]: Urologic Surgery, 4th ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1991, págs. 243-251.)

lización de una ecografía en los injertos con retraso de la función renal, aumento del diámetro del miembro inferior homolateral, hinchazón abdominal homolateral o caída del hematócrito. Cuando se produce oligoanuria luego del trasplante renal, habitualmente se realizan radiorrenogramas bisemanales hasta que el nivel de creatinina sérica comienza a disminuir sin diálisis. Si el radiorrenograma muestra deterioro, se debe realizar una biopsia renal diagnóstica.

Manejo de tubos y drenajes

Se debe obtener una muestra para cultivo de orina momentos antes de la extracción del catéter y se debe administrar al paciente una única dosis de antibiótico de amplio espectro en ese momento. Si el cultivo de orina es positivo, se debe indicar tratamiento específico para el germen obtenido durante 10 a 14 días. Si bien el momento de retiro del catéter es variable, la mayor parte de las veces se retira dentro de la semana. La cistografía es opcional. Los drenajes de succión cerrados se retiran cuando el débito es inferior a 50 mL/24 horas o en la tercera semana, lo que suceda primero. **Si se utilizó un tutor ureteral para proteger la reconstrucción del tracto urinario, éste se debe retirar mediante un procedimiento externo a las 6 a 12 semanas de la operación.**

Anticoagulación

La mayoría de los pacientes sometidos a trasplante renal reúnen criterios para bajas dosis de anticoagulación a fin de prevenir una trombosis venosa profunda. Los pacientes con estados de hipercoagulabilidad como lupus eritematoso sistémico, síndrome de anticuerpos anticardiolipina o deficiencias de proteína C, proteína S o antitrombina III habitualmente reciben tratamiento diario con warfarina luego de discontinuar el tratamiento con heparina.

RECHAZO DEL ALOINJERTO RENAL

Histocompatibilidad

Los sistemas de histocompatibilidad de mayor importancia en el trasplante renal son el grupo sanguíneo ABO y el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) (Van Buskirk y col., 1997; Denton y col., 1999). El donante y el receptor deben ser ABO-compatibles debido a que sustancias A y B están presentes en las células endoteliales y la mayoría de los individuos presentan anticuerpos contra los antígenos de los glóbulos rojos de los que ellos carecen. Una excepción es el trasplante de riñones de grupo sanguíneo ABO A_2 en receptores de grupo O y B, los cuales presentan bajos niveles de anticuerpo anti-A_2 (Alkhunaizi y col., 1999). Los antígenos del MHC son glucoproteínas de la membrana celular. Éstas se encuentran codificadas por los genes de MHC en el brazo corto del cromosoma 6. Los antígenos autosómicos de clase I son conocidos como antígenos HLA-A, HLA-B y HLA-C y se encuentran presentes en casi todas las células nucleadas; su detección se realiza mediante la tipificación tisular con linfocitos T, habitualmente utilizando la técnica de amplificación de DNA con reacción en cadena de polimerasa. Los antígenos HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP son antígenos de clase II, presentes sobre linfocitos B, linfocitos T activados, monocitos, macrófagos, células dendríticas y algunas células endoteliales. Los antígenos HLA-DR son detectados mediante tipificación tisular de linfocitos B. El control de antígenos HLA-DQ y HLA-DP no se realiza en forma sistemática. **Los anticuerpos citotóxicos circulantes del receptor contra los antígenos del MHC de un donante específico son detectados mediante técnicas de histocompatibilidad cruzada en la evaluación pretrasplante y una prueba positiva de linfocitotoxicidad de células T dependiente de complemento se considera una contraindicación para el trasplante renal cuando el suero utilizado es de obtención reciente en el candidato a trasplante.**

Debido a los patrones hereditarios de los antígenos HLA cada potencial receptor de un injerto renal tiene la mitad de la partida o es haploidéntico con sus padres o sus hijos y tiene un 0,25 de probabilidad de ser HLA idéntico, un 0,50 de probabilidad de ser haploidéntico y un 0,25 de probabilidad de no correspondencia de HLA con su hermano. La influencia de la histocompatibilidad en las tasas de supervivencia con trasplante de riñón cadavérico se muestran en el cuadro 10-11.

La incompatibilidad con los antígenos del MHC en el tejido del donante estimula la respuesta inmune (fig. 10-10). Los antígenos de clase II en las células dendríticas del donante pueden estimular en forma directa las células T helper $CD4^+$ e iniciar el proceso de rechazo. Estos antígenos del MHC son también procesados por los macrófagos del receptor, los cuales presentan estos aloantígenos de clase II a las células T helper $CD4^+$. **Una se-**

Cuadro 10-11. *Influencia de la histocompatibilidad en la supervivencia del trasplante de riñón cadavérico*

Incompatibilidad de antígenos HLA	*Número*	*Supervivencia del injerto a 3 años (%)*	*Vida media (años)**
0	4.688	83	16
1-2	5.674	79	11
3-4	16.677	76	10
5-6	7.533	74	9

* La vida media está proyectada para los trasplantes renales sobrevivientes al año.
HLA antígeno leucocitario humano.
Datos de Cecka JM: The UNOS scientific renal transplant registry. In Cecka JM, Terasaki PI (eds): Clinical Transplants 1999. Los Angeles, UCLA Immunogenetics Center, 2000.

gunda señal, o coestimulación, es proporcionada por ligandos afines en las células presentadoras de antígeno a las células T helper CD4+ totalmente activadas.

Estas dos señales causan que las células T helper CD4+ segreguen citocinas, de las cuales la más importante es el factor de crecimiento de células T interleucina-2 (IL-2), y expresen nuevos receptores de IL-2 en la superficie celular. La cascada de acontecimientos dentro de los linfocitos T helper CD4+, luego de recibir la señal aloantigénica a través del receptor de las células T y la señal de coestimulación, consiste en la activación de la calcineurina, la defosforilación del factor nuclear de las células T activadas, que permiten a que éste ingrese en el núcleo y se ligue al promotor del gen de la IL-2, y la producción de IL-2.

La IL-2, la tercera señal, estimula al receptor de IL-2 y esto induce la proliferación de linfocitos. La IL-2 es necesaria para la maduración de los precursores de células T citotóxicas CD8+ en células T citotóxicas. La IL-2 también estimula a las células T helper antígeno-activadas para segregar otras linfocinas como IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 e interferón-γ. La IL-3 es un factor de crecimiento para las células troncales en la médula ósea. La IL-4, la IL-5 y la IL-6 permiten la activación aloantigénica de células B para madurar en células plasmáticas, las que producen anticuerpos citotóxicos contra las moléculas del MHC del injerto. El interferón-γ activa la capacidad citodestructiva de los macrófagos, aumenta la actividad de las células natural killer e induce la expresión de antígenos del MHC de clase II en las células del injerto renal.

Clasificación del rechazo

El rechazo hiperagudo ocurre inmediatamente después de la revascularización renal (Van Buskirk y col., 1997). Éste consiste en un proceso irreversible mediado por anticuerpos citotóxicos circulantes preformados que se desarrollan luego de un embarazo, transfusiones de sangre o trasplantes fallidos previos. Es extremadamente raro cuando la prueba cruzada de microlinfocitotoxicidad entre suero del receptor y linfocitos del donante es negativa.

El rechazo acelerado está mediado por componentes tanto humorales como celulares de la respuesta inmune. Éste ocurre dentro de días a semanas y a menudo no responde al tratamiento antirrechazo.

El rechazo agudo puede ocurrir en cualquier momento luego del trasplante. **Los síntomas del rechazo agudo del trasplante renal están acompañados por dolor sobre el injerto renal, hipertensión, disminución del volumen urinario, retención de líquidos, aumento de creatinina sérica y radiorrenograma indicativo de disminución del flujo sanguíneo renal, de la filtración glomerular y de la función tubular.** La pielonefritis aguda debe excluirse mediante análisis de orina y urocultivo negativo. La punción biopsia del injerto renal es muchas veces requerida para confirmar el diagnóstico de rechazo agudo. Los hallazgos histológicos típicos del rechazo agudo del injerto renal son infiltración de células mononucleares, tubulitis y vasculitis (Gaber y col., 1998).

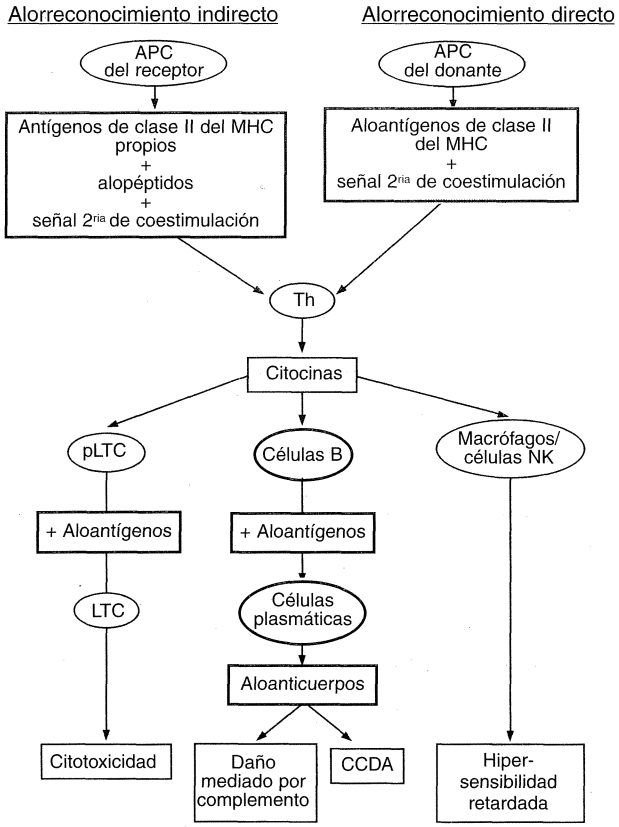


Fig. 10-10. Interacciones celulares en el rechazo de trasplante renal. Las células T helper (Th) CD4+ son activadas mediante células presentadoras de antígeno (APC) que expresan antígenos de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) incompatibles y proporcionan una señal secundaria de coestimulación. Las células Th producen linfocinas que promueven la proliferación de células B, la maduración de linfocitos T citotóxicos (LTC) CD8+, la activación de macrófagos y células natural killer (NK) y la inducción de antígenos de clase II del MHC en la células renales. CCDA, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo; pLTC, precursor de células T citotóxicas.

El rechazo crónico se caracteriza por una disminución gradual de la función renal asociada con fibrosis intersticial, cambios vasculares e infiltración mínima de células mononucleares. Una prueba cruzada positiva para células B o una prueba cruzada débil positiva contra células B o T del donante son considerados por muchos como predictores de rechazo crónico y de una escasa supervivencia de largo plazo del injerto (Ghasemian y col., 1997; Kimball y col., 1998).

Inmunosupresión

Los regímenes de inmunosupresión incluyen por lo común un glucocorticoide en combinación con otras drogas como ciclosporina o tacrolimo (inhibidor de la calcineurina), azatioprina o mofetilmicofenolato (antagonistas de las purinas) y algunos preparados de anticuerpos antilinfocitarios. Es frecuente el triple mantenimiento inmunosupresor con prednisona, ciclosporina o tacrolimo, y azatioprina o mofetilmicrofenolato. El sirolimo (antiguamente la rapamicina) inhibe la progresión del ciclo celular y se utiliza en combinación con

Cuadro 10-12. *Mecanismos de acción de los inmunosupresores*

Inmunosupresor	*Mecanismo de acción*	*Interfiere con*
Glucocorticoides	Reduce la transcripción de genes de citocinas	Señales intracelulares
Azatioprina	Inhibe la síntesis de purinas	Proliferación linfocitaria
Mofetilmicofenolato	Inhibe la síntesis de purinas	Proliferación linfocitaria
Sirolimo	Inhibe la progresión del ciclo celular	Proliferación linfocitaria
Tacrolimo	Inhibe la calcineurina y la producción de IL-2	Señales intercelulares
Ciclosporina	Inhibe la calcineurina y la producción de IL-2	Señales intercelulares
Muromonab CD3	Depleción de linfocitos T	Reconocimiento antigénico
Globulina antitimocito equina	Depleción de linfocitos T	Reconocimiento antigénico
Globulina antitimocito de conejo	Depleción de linfocitos T	Reconocimiento antigénico
Basiliximab	Bloquea el receptor de IL-2	Señales intercelulares
Daclizumab	Bloquea el receptor de IL-2	Señales intercelulares

IL-2, interleucina 2.

glucocorticoides o con ciclosporina o tacrolimo en combinación con glucocorticoides (Groth y col., 1999). Los mecanismos y los sitios de acción de las medicaciones inmunosupresoras clínicamente utilizadas se listan en el cuadro 10-12 y se muestra en la figura 10-11. Un ejemplo de algoritmo de inmunosupresión se presenta en la figura 10-12. Los anticuerpos antilinfocitarios como el muromonab CD3 (OKT3), la globulina antimiocitaria de conejo (timoglobulina), la globulina antimiocitaria equina (Atgam®), el daclizumab (Zenapax®), y el basiliximab (Simulect®) son utilizados por algunos autores como parte de regímenes de inducción de inmunosupresión con el fin de permitir al injerto renal recuperarse del daño de la preservación antes de la administración de los inhibidores de calcineurina nefrotóxicos, ciclosporina o tacrolimo (Burk y col, 1997; Charpentier y Thervet, 1998; Szczeech y col., 1998; Vincenti y col., 1998).

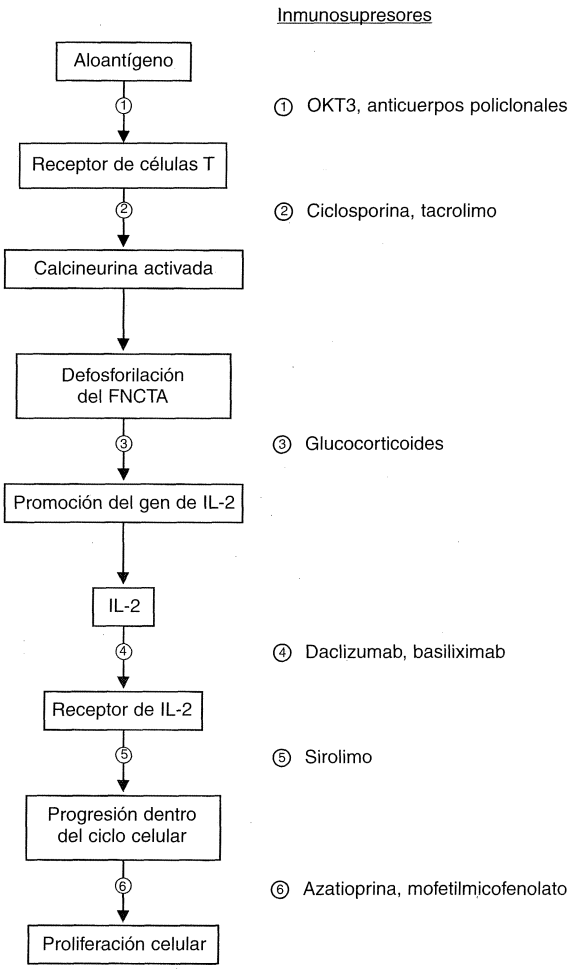


Fig. 10-11. Sitios de acción de los inmunosupresores más a menudo utilizados. IL-2, interleucina-2; FNCTA, factor nuclear de células T activadas.

El tratamiento con glucocorticoides se inicia por lo general con altas dosis y éstas se disminuyen durante las primeras semanas luego del injerto. La ciclosporina y el tacrolimo tienen similares mecanismos de acción, efectividad y costo, pero algunos perfiles de efectos adversos diferentes, y no son utilizados juntos (Spencer y col., 1997; Morris-Stiff y col., 1998). Tanto la ciclosporina como el tacrolimo son metabolizados principalmente por el sistema enzimático citocromo P-450 (Fulton y Markham, 1996). Las sustancias que inhiben este sistema habitualmente conducen a un aumento en sangre o en los niveles plasmáticos de esas drogas (cuadro 10-13). El diltiazem o el ketoconazol se han utilizado para reducir la dosis de ciclosporina y el costo manteniendo los niveles sanguíneos y su efecto inmunosupresor (Patton y col., 1994). Los fármacos conocidos que inducen ese sistema enzimático habitualmente conducen a una disminución del metabolismo de la ciclosporina y del tacrolimo y disminuyen los niveles sanguíneos y plasmáticos y sus efectos inmunosupresores. La determinación de los niveles sanguíneos de ciclosporina o tacrolimo es útil cuando se sospecha toxicidad. Las interacciones medicamentosas con sirolimo son muy similares a aquellas con inhibidores de calcineurina. Las dosis más altas y frecuentes con ciclosporina y tacrolimo son habitualmente requeridas en niños. La azatioprina y el mofetil micofenolato tienen mecanismos de acción similares, si bien el mofetilmicofenolato es más efectivo, más tóxico y más caro (Sullivan y col., 1997; Matthew, 1998). En el cuadro 10-14 se enumeran los órganos blanco más comunes de toxicidad de los fármacos utilizados en el tratamiento inmunosupresor. En algunos programas se retira a los pacientes del mantenimiento inmunosupresorio luego de varios meses de función estable del injerto.

El tratamiento convencional para el rechazo agudo del aloinjerto renal consiste en administrar pulsos de altas dosis de glucocorticoides. El tratamiento del re-

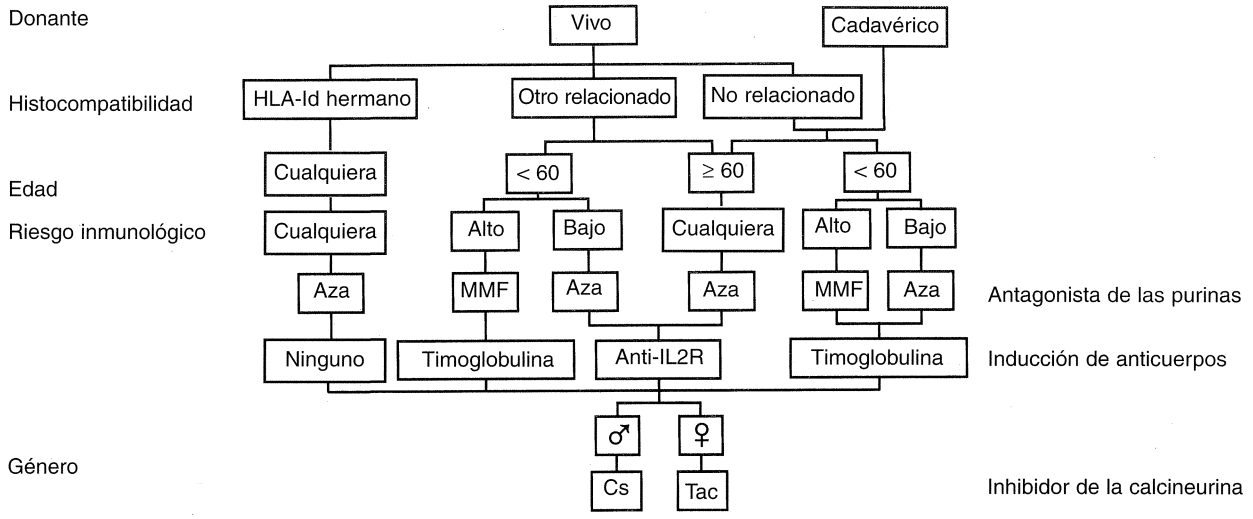


Fig. 10-12. Ejemplo de protocolo de inmunosupresión para trasplante renal. Este algoritmo se basa en histocompatibilidad entre donante y receptor, factores de riesgo inmunológico, género del receptor y mecanismo de acción inmunosupresor, efectividad, costo y toxicidad. El objetivo del tratamiento de inducción de anticuerpos consiste en prevenir, retrasar o anular las crisis de rechazo dentro de los primeros meses posteriores al trasplante y permitir al injerto renal recuperarse del daño de la preservación previa a la administración de inhibidores de la calcineurina nefrotóxicos. El tratamiento de inducción con preparados de anticuerpos antilinfocitarios es controversial. El costo y la morbilidad del mofetilmicofenolato (MMF) hacen que se reserve para receptores considerados como de alto riesgo inmunológico. Se define alto riesgo inmunológico a: más de 80% de reactividad al panel de anticuerpos (PRA), receptor afroamericano, niño, prueba cruzada positiva para células B, riñón con grupo sanguíneo A en un receptor de grupo 0 o B o trasplante repetido. El tacrolimo se recomienda para mujeres debido al hirsutismo asociado con el uso de ciclosporina. La ciclosporina se recomienda en los hombres debido a la baja probabilidad de diabetes mellitus postrasplante y a la relativa insignificancia del hirsutismo para ellos. La inmunosupresión se disminuye en receptores de trasplantes de riñón con antígenos leucocitarios humanos (HLA) idénticos. Todos los receptores reciben glucocorticoides. La timoglobulina se administra con monitoreo de linfocitos $CD3^+$. Anti-IL2R, anticuerpo anti-receptor de IL-2; Aza, azatioprina; Cs, ciclosporina microemulsión; Tac, tacrolimo; MMF, mofetilmicofenolato.

chazo resistente a esteroides se realiza con preparados de anticuerpos antilinfocitarios como el muromonab CD3, la globulina antitimocito equina y la globulina antitimocito de conejo.

La efectividad, la morbilidad y el costo de la inmunosupresión de cada fármaco o mecanismo de acción se comparan en el cuadro 10-15. Los regímenes utilizados con mayor frecuencia para prevenir las infecciones y la enfermedad úlcero-péptica se enumeran en el cuadro 10-16. La enfermedad por CMV es un problema importante después del trasplante renal y los receptores CMV seronegativos presentan mejores resultados que los receptores CMV seropositivos, siendo el donante renal también CMV seronegativo (Cecka, 2000). Los receptores de riñones de donante cadavérico CMV seropositivos tienen tasas de supervivencia menores de 3 años, siendo o no el receptor CMV seropositivo antes del trasplante renal. La profilaxis contra la enfermedad por CMV es factible con ganciclovir (Markham y Faulds, 1994), aciclovir (Dunn y col., 1994), valaciclovir (Lowance y col., 1999) o con inmunoglobulina CMV (Snydman y col.,1991).

Las estrategias futuras en inmunomodulación en trasplante incluyen bloqueo de la coestimulación de células T, bloqueo de las moléculas de adhesión de las células T, bloqueo de las moléculas accesorias de las células T, inmunosupresión mediada por péptidos, terapia génica e inducción de tolerancia (ausencia de respuesta donante específica sin la necesidad de inmunosupresión).

Cuadro 10-13. *Potenciales interacciones medicamentosas con ciclosporina y tacrolimo*

Drogas que afectan la concentración plasmática en sangre total		*Drogas con sinergia nefrotóxica*
Disminución	*Aumento*	
Rifampicina	Diltiazem	Gentamicina
Rifabutina	Verapamilo	Tobramicina
Isoniazida	Nicardipina	Vancomicina
Fenobarbital	Eritromicina	Azapropazona
Fenitoína	Claritromicina	Angotericina B
Carbamazepina	Ketoconazol	Ketoconazol
	Fluconazol	Melfalán
	Itraconazol	Cimetidina
	Clotrimazol	Ranitidina
	Bromocriptina	Diclofenac
	Danazol	Cisplatino
	Cimetidina	
	Metilprednisolona	
	Metoclopramida	

PROBLEMAS

Disfunción temprana del injerto

La disfunción temprana del injerto puede deberse a infección, rechazo del aloinjerto renal, obstrucción urinaria o vascular, nefrotoxicidad por ciclosporina o tacrolimo, hiperglucemia o deshidratación. La causa es clasificada en forma habitual mediante las sugerencias

Cuadro 10-14. *Sistemas y órganos blanco para la toxicidad de la terapia con inmunosupresores*

	Prednisona	*Ciclosporina*	*Tacrolimo*	*Rapamicina*	*Azatioprina*	*Micofenolato*
Sistema nervioso central	+	+	+	0	0	0
Aparato gastrointestinal	+	+	+	0	+	+
Riñón	0	+	+	0	0	0
Sistema hematopoyético	0	0	0	+	+	+
Piel	+	+	0	0	0	0
Aparato endocrino	+	+	+	0	0	0
Lipoproteínas plasmáticas	+	+	0	+	0	0
Curación de herida	+	0	0	0	0	0

que se presentan en los cuadros 10-17 y 10-18. La presencia de fiebre es común en infecciones y rechazo, juntos o separados. El examen físico en busca de sinusitis, abscesos dentales, neumonía, colecistitis, diverticulitis o dolor en el injerto renal debe realizarse rápidamente. La ecografía con estudio Doppler del flujo puede revelar agrandamiento del injerto renal, presencia o ausencia de hidronefrosis y flujo de sangre dentro y fuera del injerto renal. Además, mediante ésta es posible evaluar la vesícula biliar y el riñón nativo en busca de cálculos u obstrucciones. El temblor es en ocasiones una pista de toxicidad debida al inhibidor de calcineurina, lo que debe confirmarse mediante la determinación del nivel del fármaco en la sangre. El seudo rechazo de la hiperglucemia puede ser rápidamente diagnosticado en la cabecera del paciente mediante la determinación de la glucemia. La deshidratación puede también ser rápidamente diagnosticada en la cabecera del paciente y tratada con bolos de 5-10 mL/kg de líquidos intravenosos.

Complicaciones vasculares

Las complicaciones vasculares inmediatas incluyen la acodadura de la arteria o la vena del injerto renal, la estenosis de la línea de sutura y la trombosis. La trombosis del riñón injertado puede ocurrir debido al rechazo hiperagudo o a trombofilia. La estenosis de la arteria renal luego del trasplante renal habitualmente se diagnostica debido a hipertensión que es progresivamente difícil de manejar, con problemas de la función renal o sin ellos. Las causas son ateroma, fallas en la técnica de sutura, traumatismo por clamps y mecanismos inmunológicos (Lacombe, 1988). El hallazgo de un soplo sobre el injerto renal no es confiable debido a que es un signo común luego del trasplante renal con hipertensión o sin ella; sin embargo, la detección de un soplo nuevo puede ser significativa. **La intervención quirúrgica de la estenosis de la arteria renal es difícil, con un significativo riesgo de fracaso técnico, y la angioplastia transluminal percutánea, con colocación intraluminal de un stent o sin ella, se ha convertido en el tratamiento inicial de elección** (Nicita y col., 1998).

La ruptura del injerto renal es rara y requiere cirugía inmediata; habitualmente se debe al rechazo agudo o a la trombosis de la vena renal. Si ésta se debe al primero, el tratamiento de la crisis de rechazo y la reparación quirúrgica con suturas de colchonero de refuerzo, la administración de agentes trombóticos tópicos y el uso de pega-

Cuadro 10-15. *Orden jerárquico de acuerdo a efectividad, morbilidad y costos estimados para los inmunosupresores*

	*Efectividad**	*Morbilidad**	*Costo**
Agentes inductores			
OKT3–5 mg/día × 12	1	6	5
OKT3–2 mg/día × 12	2,5	5	2,5
Timoglobulina + monitoreo de CD3 (habitualmente 4 dosis)	2,5	3	2,5
Atgam–15 mg/día × 7-14	4	4	6
Daclizumab	5,5	1,5	4
Basiliximab	5,5	1,5	1
Inhibidores de la calcineurina			
Ciclosporina emulsión	1,5	1,5	1,5
Tacrolimo	1,5	1,5	1,5
Agentes antiproliferativos			
Azatioprina	3	1	1
Mofetilmicofenolato	1,5	3	2
Rapamicina	1,5	2	3
Tratamiento de crisis de rechazo			
Protocolo OKT3–5 mg	1,5	4	2
Timoglobulina	1,5	2	3
Atgam	3	3	4
Altas dosis de glucocorticoides	4	1	1

* Un número bajo indica relativamente alta efectividad, baja morbilidad o bajo costo.
Basado en datos de referencias citadas en el texto y Barry JM: Renal transplantation. Curr Opin Urol 1999;9:121.
Atgam, globulina antitimocito equina; OKT3, muromonab CD3; Timoglobulina, globulina antitimocito de conejo.

Cuadro 10-16. *Profilaxis de infección posoperatoria y úlcera péptica*

Problema	*Fármaco utilizado en forma habitual para profilaxis*	*Alternativa(s)*
Infección del tracto urinario	Trimetoprima-sulfametoxazol × 3 meses	Nitrofurantoína
Neumonía por *Pneumoystis*	Trimetoprima-sulfametoxazol × 3 meses	Pentamidina inhalatoria
Candidiasis oral	Clotrimazol pastillas × 1-3 meses	Pastillas de nistatina
Candidiasis vaginal	Clotrimazol óvulos vaginales × 1-3 meses	Nistatina óvulos
HSV	Aciclovir × 3 meses	Ganciclovir
Enfermedad primaria por CMV	Ganciclovir ± inmunoglobulina CMV × 4 meses	Velaciclovir, aciclovir
Enfermedad recurrente por CMV	Ganciclovir × 3 meses o durante tratamiento con anticuerpo	Velaciclovir, aciclovir
Enfermedad ulceropéptica	Antagonistas del receptor H_2 de histamina + antiácidos si es sintomático	

CMV, citomegalovirus; HSV, virus herpes simple.

mento sintético y la envoltura en malla de poliglactina han conducido a la recuperación del injerto (Chopin y col., 1989); si se debe a la trombosis de la vena renal, el salvamento renal con trombectomía y reparación de la rotura del injerto es raro y la nefrectomía del aloinjerto a menudo requerida (Richardson y col., 1990).

Nefrectomía del aloinjerto

Las indicaciones de nefrectomía del aloinjerto son: para eliminar un rechazo renal sintomático irreversible y, en caso de un rechazo crónico asintomático del injerto, para retirar la inmunosupresión y para prevenir el desarrollo de anticuerpos anti-HLA que puedan retrasar o impedir un trasplante subsiguiente.

El abordaje habitual es a través de la incisión original. Dentro del primer mes posterior al trasplante la nefrectomía del aloinjerto es un procedimiento simple, y habitualmente es posible eliminar la totalidad del tejido trasplantado. Luego de 4 a 6 semanas una reacción fibrosa densa envuelve al riñón trasplantado y el procedimiento puede ser tremendo. Éste se realiza en forma habitual con la técnica subcapsular y el conocimiento de la reconstrucción vascular que fue realizada en el momento del trasplante. El cirujano debe estar preparado para ocluir el pedículo vascular con un clamp vascular grande, seccionar el pedículo vascular distal al clamp y ligar separadamente tanto las venas renales como las arterias o suturar los muñones de los vasos con hilo vascular N^0 4-0 o 5-0. La cápsula renal y el muñón ureteral intravesical se dejan atrás. La herida se lava con solución antibiótica, a menudo se coloca un drenaje y la herida se cierra como fue descrito en la sección Operación del receptor.

El tratamiento antibiótico perioperatorio se discontinúa, cambia o continúa de acuerdo con los resultados de los cultivos intraoperatorios y la inmunosupresión es discontinuada dentro de unas pocas semanas. Inmediatamente se retira la ciclosporina o el tacrolimo; tanto la azatioprina, como el mofetilmicofenolato o el sirolimo se continúan por 4 a 6 semanas debido al tejido residual del aloinjerto, especialmente en el caso de una nefrectomía subcapsular, y la prednisona es disminuida en forma gradual y retirada siguiendo la fórmula siguiente: una disminución semanal por cada mes de inmunosupresión por un máximo de 6 semanas.

Hematuria

La hematuria inmediatamente posterior al trasplante es debida, en forma habitual, a traumatismo por catéter o a la reconstrucción del tracto urinario. Si no puede controlarse con un catéter de irrigación, se requiere una endoscopia con evacuación de los coágulos y fulguración del o los sitios de sangrado en la vejiga. Si estos tratamientos fracasan, está indicada la exploración quirúrgica.

La hematuria tardía puede deberse a enfermedad renal médica del injerto de riñón, infección, cálculos o cáncer. Si la hematuria persiste luego del tratamiento de una infección documentada del tracto urinario, se debe realizar un estudio estándar de hematuria con microscopia de las células rojas para evaluar su morfología, seguido, si es necesario, de estudios por imágenes de los riñones nati-

Cuadro 10-17. *Resolución temprana de disfunción del injerto*

Causa	*Hallazgos físicos*	*Diagnóstico inicial basado en la sospecha*
Infección	Fiebre, resfriado, TA normal o ↓, ± hallazgos pulmonares, ± dolor en el riñón nativo o trasplantado	Radiografía de tórax, análisis de orina; citológico y cultivo de esputo, orina, drenaje de la herida y sangre; ecografía de abdomen y del injerto renal
Rechazo	± Fiebre, TA normal o ↑, PVC normal o ↑, dolor en el riñón trasplantado	Ecografía del injerto renal, biopsia del aloinjerto
Obstrucción	Signos vitales normales a menos que haya infección, ± dolor en el riñón trasplantado	Lavado del catéter vesical, ecografía y estudio Doppler del injerto renal
Toxicidad por inhibidores de la calcineurina	Afebril, TA normal o ↑, PVC normal, ± temblor	Niveles sanguíneos de inhibidores de calcineurina
Hiperglucemia	Afebril, TA ↓, PVC ↓	Glucemia
Deshidratación	Afebril, TA ↓, PVC ↓	Bolos de líquidos IV

TA, tensión arterial; PVC, presión venosa central; IV, intravenosos.

Cuadro 10-18. *Diferenciación entre toxicidad por inhibidores de la calcineurina y rechazo agudo*

Característica	*Toxicidad por ciclosporina o tacrolimo*	*Rechazo agudo*
Fiebre	No	Sí
Producción de orina	Habitualmente mantenida	Disminuida
Dolor en el injerto	No	Sí
Tamaño del injerto	Estable	Aumentado
Aumento del nivel sérico de creatinina	Lento	Rápido
Nivel sanguíneo de ciclosporina o tacrolimo	Alto	Normal o bajo
Biopsia del injerto	Puede ser normal	Infiltración celular, vasculitis, tubulitis

vos y trasplantados, cistoscopia, examen citológico de lavado vesical y biopsia urotelial pertinente.

Colecciones líquidas

La mayor parte de las colecciones líquidas luego del trasplante renal son hallazgos incidentales en exámenes ecográficos de rutina y no requieren tratamiento (Pollak y col., 1988). El algoritmo para la evaluación y el manejo de colecciones líquidas perinjerto se muestran en la figura 10-13. Cuando la colección líquida es grande o se asocia con dilatación del sistema colector, dolor, fiebre o una inexplicable disminución de la función renal, una aspiración guiada por ecografía puede resultar diagnóstica. Si el líquido es purulento, se realiza un examen microscópico del líquido en busca de piocitos o microorganismos y se inicia tratamiento antibiótico. En el caso de infección el tratamiento con ciclosporina o tacrolimo habitualmente se continúa; el tratamiento con azatioprina, mofetilmicofenolato o sirolimo se discontinúa y la prednisona se reduce a menos de 15 mg/día. Si bien la colocación de un tubo de drenaje puede ser efectiva, a menudo se requiere un drenaje quirúrgico a cielo abierto para colecciones líquidas infectadas. Linfa, orina y sangre pueden diferenciarse una de otra mediante la determinación de creatinina y hematocrito. La linfa tiene una concentración de creatinina similar a la del suero, la orina tiene una concentración de creatinina mayor que la del suero y semejante a la de la orina de la vejiga y la sangre tiene un nivel de hematocrito mayor cuando se compara con los otros dos líquidos.

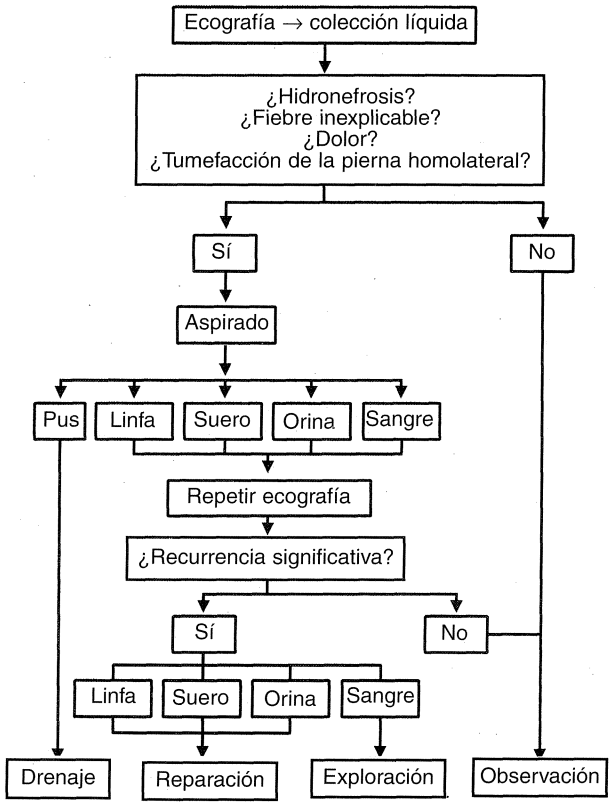


Fig. 10-13. Algoritmo para evaluación y tratamiento de colecciones líquidas perinjerto. (Modificado de Barry JM: Renal transplantation. En Krane RJ, Siroky MB, Fitzpatrick JM [eds]: Clinical Urology. Philadelphia, JB Lippincott, 1994, pág. 325.)

Si los síntomas o la obstrucción del tracto urinario se alivian mediante la aspiración y no hay recurrencia del líquido, no es necesario realizar otro tratamiento. Si vuelve a acumularse sangre, habitualmente se requiere exploración y control del sangrado.

Si un linfocele no infectado recurre, éste es extraído de la cavidad peritoneal mediante una técnica a cielo abierto o laparoscópica (Schweitzer y col., 1972; Gill y col., 1995). **Los linfoceles laterales al riñón son difíciles de abordar por vía laparoscópica** (Gruessner y col., 1995). Se han comunicado procedimientos exitosos mediante esclerosis percutánea (Riviera y col., 1996). Si el linfocele se encuentra infectado, habitualmente es necesario su drenaje a cielo abierto.

La extravasación de orina a menudo requiere reparación quirúrgica a cielo abierto. La fuga a nivel de la cistostomía o de la ureteroneocistostomía podrá documentarse mediante una cistografía retrógrada. Si la cistografía retrógrada no muestra extravasación, se puede documentar el sitio de extravasación del uréter o la pelvis renal mediante un urograma excretor o una pielografía percutánea anterógrada. Algunas filtraciones en el sitio de la ureteroneocistostomía pueden manejarse de forma simple mediante un catéter de drenaje vesical, con nefrostomía percutánea o sin ella, el pasaje percutáneo o retrógrado de un tutor ureteral doble J o realizando otra ureteroneocistostomía. Si se requiere la reparación a cielo abierto, la pielografía retrógrada y el pasaje de un catéter ureteral dentro del uréter nativo en el momento de la reparación pueden facilitar la identificación de esa estructura si eso es necesario para una ureteroureteroanastomosis o una ureteropieloanastomosis. La reparación del tracto urinario se protege de modo habitual con un tutor por 6 semanas y a veces con un pequeño tubo de nefrostomía, un colgajo de epiplón o ambos. Se coloca un tubo de drenaje y se administra antibioticoterapia basada en los cultivos y resultados de sensibilidad.

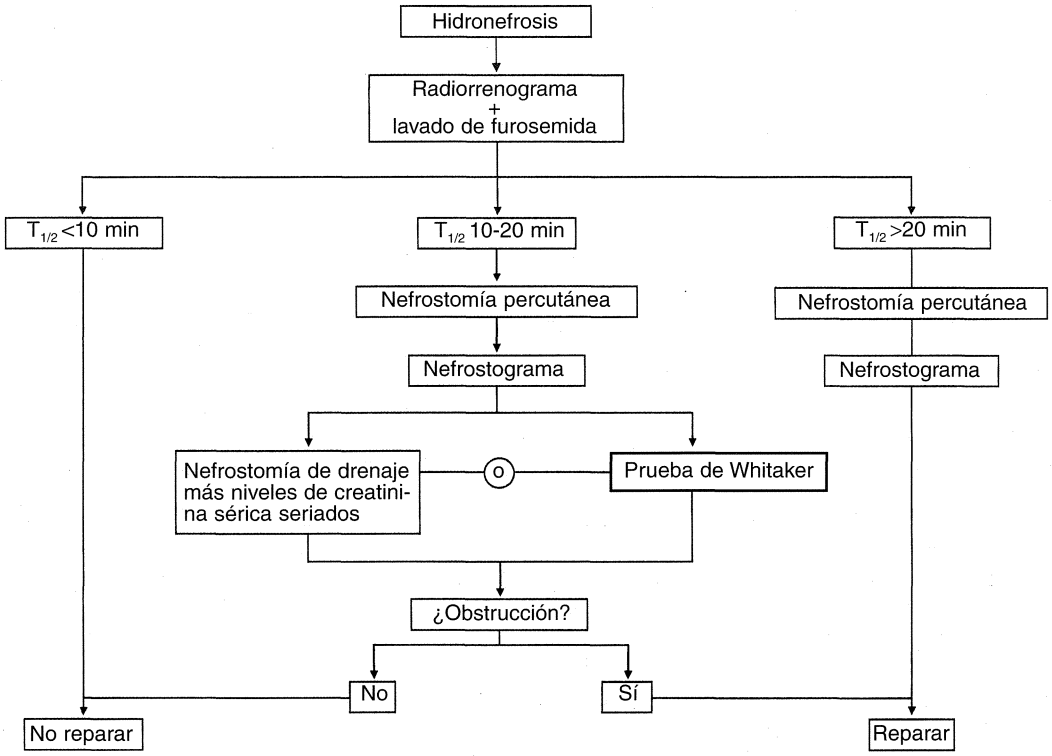


Fig. 10-14. Algoritmo para la evaluación de hidronefrosis en trasplante renal.

Obstrucciones y cálculos

La figura 10-14 muestra un algoritmo para evaluar la hidronefrosis en el riñón trasplantado. La obstrucción ureteral en el período posoperatorio inmediato se debe a error en la técnica quirúrgica, edema, coágulo de sangre, cálculos en el donante no sospechados o colección líquida perinjerto. Si bien las técnicas endourológicas pueden ser exitosas, un error técnico habitualmente se repara con otra ureteroneocistostomía. El edema habitualmente se resuelve en unos pocos días y los cálculos de sangre se lisan con urocinasa natural. El manejo de las colecciones líquidas fue discutido con anterioridad.

Las causas tardías de obstrucción del tracto urinario son fibrosis periureteral, cálculos, tumores, masas micóticas, linfocele e isquemia crónica del uréter distal con estenosis. La estenosis del meato de la ureteroneocistostomía puede manejarse mediante una meatotomía por endoscopia ureteral, por dilatación ureteral percutánea seguida de la colocación de un stent (Streem, 1994) o mediante su reparación quirúrgica a cielo abierto. **Existen informes de éxito de largo plazo en el tratamiento endourológico de la estenosis ureteral del trasplante** (Streem y col., 1988; Benoit y col., 1993). Los fracasos se tornan evidentes habitualmente dentro del primer año de tratamiento y las estenosis cortas en las anastomosis son las lesiones tratadas con más éxito mediante estas técnicas. Si la estenosis es distal y la longitud del aloinjerto ureteral es suficiente, se realizará una nueva ureteroneocistostomía. Para estenosis recurrentes o largas se han descrito la ureteropieloanastomosis y la ureteroureteroanastomosis tempranas como opciones razonables. La vesicopieloanastomosis, la vesicocalicoanastomosis y la interposición de un segmento de intestino delgado entre la pelvis renal y la vejiga (Orton y Middleton, 1982; Ehrlich y col., 1983; Del Pizzo y col., 1998) se han utilizado como tratamientos quirúrgicos en la obstrucción de un aloinjerto de uréter.

Las causas de cálculos en el tracto urinario luego de un trasplante renal son hiperparatiroidismo persistente, infecciones recurrentes del tracto urinario, cuerpos extraños como suturas o grapas, obstrucción, disminución de la ingestión de líquidos y acidosis tubular renal distal (Hefty, 1991). **Debido a que el trasplante renal está denervado el paciente puede no experimentar un cólico renal típico y el diagnóstico se sospecha cuando la función renal se deteriora de repente o sobreviene una pielonefritis en el trasplante.** Los cálculos en el tracto urinario superior se manejan con las mismas técnicas que un cálculo en un tracto urinario normal; sin embargo, la cateterización del uréter trasplantado puede ser tortuosa o imposible, favoreciendo en consecuencia las técnicas percutáneas. La litotricia extracorpórea ha sido utilizada exitosamente cuando el paciente ha sido colocado correctamente en el trayecto de la onda de choque (Wheatley y col, 1991). Los cálculos vesicales pequeños se manejan mediante extracción transuretral e irrigación con o sin litotricia. **Si se selecciona una cistolitotomía como el procedimiento para un cálculo mediano o grande, el cirujano deberá tener cuidado de no dañar la ureteroneocistostomía.**

Infección del tracto urinario

Las infecciones del tracto urinario posteriores al trasplante renal son comunes. A la inmunosupresión y a la colocación de un catéter vesical se suman los siguientes factores de riesgo que a menudo se encuentran presentes: sexo femenino, diabetes mellitus y anormalidades preexistentes en el tracto urinario. Durante los primeros 3 meses posteriores al trasplante renal a menudo se indican antibióticos de amplio espectro como trimetoprima-sulfametoxazol. Esta combinación farmacológica también previene la infección pulmonar por *Pneumocystis*. La trimetoprina interfiere con la secreción tubular de creatinina y esto puede causar un aumento de los niveles séricos de creatinina. Las infecciones del tracto urinario que suceden meses después del trasplante son habitualmente benignas y responden rápidamente al tratamiento antimicrobiano convencional, guiado por el cultivo de orina y la sensibilidad del germen. **Los pacientes con pielonefritis deben ser estudiados mediante ecografía para evaluar obstrucciones o cálculos.** La disfunción del injerto acompañada por fiebre puede deberse tanto a una pielonefritis aguda o a rechazo agudo y es importante diferenciar entre estas dos causas debido a que el aumento de la inmunosupresión durante un episodio de pielonefritis aguda conduce en ocasiones a una sepsis importante.

La cistitis por *Candida* responde a la instilación vesical con anfotericina B, con ketoconazol o fluconazol o sin ellos por vía oral (Wise, 1998). Las dosis de ciclosporina y tacrolimo habitualmente deben ser reducidas cuando se administra ketoconazol o fluconazol a causa de su interferencia con el metabolismo de ambos inmunosupresores. Las infecciones con invasión tisular a menudo requieren anfotericina B intravenosa.

La cistitis hemorrágica puede deberse a adenovirus (Yagasawa y col., 1995). La enfermedad habitualmente se autolimita y se resuelve en una o dos semanas. El tratamiento se realiza mediante hidratación y diuresis forzadas.

Reflujo vesicoureteral

Si bien existe alguna controversia sobre la necesidad de una ureteroneocistostomía antirreflujo en el trasplante renal, el pensamiento urológico general es que el reflujo de orina infectada de la vejiga o el reflujo con alta presión daña el riñón. **Las indicaciones para cirugía antirreflujo de un uréter de riñón trasplantado son las mismas que para los pacientes no trasplantados** (Reinberg y col., 1990). Si el reflujo se debe a alta presión de vaciado, cabe considerar la reparación de la evacuación de la obstrucción vesical (Dorsan y col., 1995) o la cistoplastia de ampliación con cateterización intermitente. Las técnicas ureterales avanzadas, la ureteroureteroanastomosis con un uréter nativo que no refluye y la técnica de inyección submucosa son todos tratamientos posibles.

Disfunción eréctil

La disfunción eréctil puede deberse a uno o varios de los factores enunciados en el cuadro 10-19. **Los factores únicos del receptor del trasplante son los efectos colaterales del tratamiento inmunosupresor y una reducción del aporte sanguíneo cavernoso por la anastomosis arterial renal.**

Las opciones terapéuticas para los receptores de trasplante con disfunción eréctil se presentan en el cuadro 10-20. En la figura 10-15 se presenta un algoritmo de diagnóstico y tratamiento para la disfunción eréctil luego del trasplante real. Éstos son similares a aquellos para pacientes inmunocompetentes. El sildenafil ha mostrado mejorar la tasa de filtración glomerular en receptores de trasplante renal (Rostaing y col., 2000) y, en un estudio

Cuadro 10-19. *Causas potenciales de disfunción eréctil luego del trasplante*

Ubicación anatómica	*Ejemplos*	*Mecanismos*
Central		
Antihipertensivos	Clonidina	α_2 agonistas
	Metildopa	α_2 agonistas, ↑ prolactina
	Propanolol	β-antagonistas
Péptidos o aminoácido	Prednisona	↓ Corticotropina
↓ Testosterona	Cimetidina	↑ Prolactina
	Ciclosporina	↑ Prolactina
Ansiedad		↑ Noradrenalina
Nervios autonómicos	Diabetes mellitus	Lesión axonal
	Uremia	Lesión axonal
Nervios periféricos	Uremia	Lesión axonal
	Diabetes mellitus	Lesión axonal
Flujo sanguíneo cavernoso		
Árbol arterial ilíaco interno	Anastomosis arterial renal	↓ Flujo sanguíneo peniano
Aterioesclerosis acelerada	Prednisona, ciclosporina, propranolol, diabetes mellitus, sirolimo	↑ Colesterol
Antihipertensivos	Algunos	↓ Presión y flujo sanguíneo peniano
Diuréticos	Algunos	↓ Volumen sanguíneo y flujo sanguíneo peniano
Músculo liso cavernoso	Diabetes mellitus, ↑ colesterol	Deterioro en la relajación mediada por óxido nítrico
	Ciclosporina	↑ Tromboxano A_2
Túnica albugínea del pene	Propranolol	Enfermedad de Peyronie

Modificado de Barry JM: The evaluation and treatment of erectile dysfunction following organ transplantation. Semin Urol 1994;12:147.

Cuadro 10-20. *Opciones terapéuticas para receptores de trasplante con disfunción eréctil*

Tratamiento	*Ejemplos*
Psicoterapia o asesoramiento	Técnicas sexuales alternativas
	No ingerir alcohol
	No fumar
Cambios de medicación	Tratamiento de la hipertensión con antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes α_1
	Cambiar cimetidina por ranitidina, famotidina o nizatidina
	Retirar los glucocorticoides de ser posible
Medicación adicional si está indicado por los estudios	Reemplazo con testosterona
	Sustituto tiroideo
	Bromocriptina
	Sildenafil
Dispositivos de erección por vacío	
Inyecciones intracavernosas	Postaglandina E_1
Procedimientos vasculares	Angiodilatación
	Revascularización
Prótesis penianas	Maleable
	Articulación mecánica
	Inflable sin reservorio prevesical

Modificado de Barry JM: The evaluation and treatment of erectile dysfunction following organ transplantation. Semin Urol 1994;12:147.

preliminar, no alterar los niveles sanguíneos de ciclosporina (Cuellar y col., 2000). Las inyecciones intracorpóreas de agentes vasoactivos (Rodríguez y col., 1992) y el implante de prótesis penianas han sido exitosos en el tratamiento de este problema (Rome y col., 1993); sin embargo, el receptor de un trasplante debe ser informado del aumento del riesgo de infección cuando se utiliza alguna de estas opciones terapéuticas.

Si se eligió la colocación de una prótesis peniana como el tratamiento más apropiado, los siguientes criterios pueden ser útiles: función del injerto estable sin crisis de rechazo por al menos 6 meses, bajas dosis de tratamiento inmunosupresor, baja probabilidad de funcionamiento deficiente del dispositivo, ningún componente intraabdominal, disección tisular mínima, ausencia de infecciones de piel o tracto urinario, tratamiento antibiótico profiláctico (parenteral, intrauretral e irrigación de la herida) y tratamiento antibiótico oral posoperatorio por 2 semanas (Barry, 1994b). Cuando se utiliza un protocolo con esteroides, se administran 25 mg de prednisona (o su equivalente) con la medicación preoperatoria y 12 y 24 horas después. El tratamiento de mantenimiento con glucocorticoides se reanuda al segundo día posoperatorio. Las dosis orales de ciclosporina o tacrolimo, y de azatioprina, mofetilmicofenolato o rapamicina no se alteran. Las dosis intraveno-

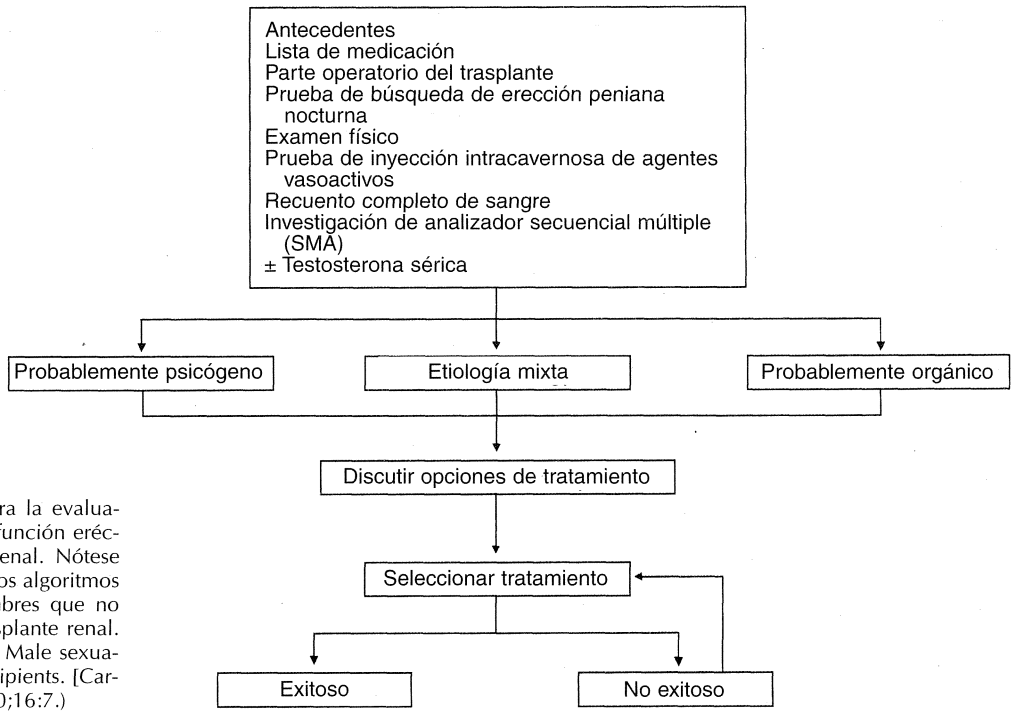


Fig. 10-15. Algoritmo para la evaluación de hombres con disfunción eréctil luego del trasplante renal. Nótese que éste difiere poco de los algoritmos de tratamiento para hombres que no han sido sometidos a trasplante renal. (Modificado de Barry JM: Male sexuality in renal transplant recipients. [Carta.] Transpl Immunol 2000;16:7.)

Cuadro 10-21. *Seguridad en el embarazo e inmunosupresores*

	Categoría
Glucocorticoides	B
Azatioprina	D
Mofetilmicofenolato	C
Sirolimo	C
Ciclosporina	C
Tacrolimo	C
Muromonab CD3	C
Globulina antitimocitos	C
Daclizumab	C
Basiliximab	B

B, sin riesgo fetal en animales, no hay estudios controlados;
C, no puede descartarse riesgo fetal;
D, evidencia de riesgo fetal.
Modificado de Armenti VG, Wilson GA, Radomski S, et al: Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): Outcomes of pregnancy after transplantation. In Cecka JM, Terasaki PI (eds): Clinical Transplants 1999, Los Angeles, UCLA Immunogenetics Center, 2000, p 118.

sas de ciclosporina y tacrolimo son un tercio de la dosis oral y se infunden durante 24 horas. Las dosis intravenosas de azatioprina y mofetilmicofenolato son iguales a las dosis orales.

Embarazo y parto

Entre los receptores masculinos que han sido padres no ha habido aumento de anormalidades congénitas en los hijos; sin embargo, se recomienda diferir la fecundación por lo menos un año después del trasplante (Armenti y col., 1998).

El trasplante renal exitoso habitualmente restituye la fertilidad en mujeres premenopáusicas. En un informe basado en miles de embarazos en receptores de trasplante renal Davison y Milne (1997) comunicaron lo siguiente: 94% de las concepciones que se extendieron más allá del primer trimestre finalizaron en forma exitosa; 50% de los partos fueron prematuros; 30% de las mujeres desarrollaron hipertensión, preeclampsia o ambas; el retardo en el crecimiento intrauterino se presentó en aproximadamente 29% y se presentaron crisis de rechazo en 10%. **No se observaron anormalidades frecuentes o predominantes en los niños, el riñón trasplantado raras veces causó distocia y el trasplante renal no sufrió lesiones durante el parto vaginal.** La información sobre seguridad de los fármacos inmunosupresores se detalla en el cuadro 10-21 (Armenti y col., 2000). Las normas para un embarazo exitoso son buena salud general por dos años luego del trasplante, proteinuria mínima, ausencia de hipertensión arterial, ausencia de rechazo, ausencia de obstrucciones del tracto urinario, función renal cercana a lo normal y bajas dosis de mantenimiento de agentes inmunosupresores.

Infección pulmonar

La neumonía en el receptor de un trasplante renal inmunosuprimido se debe habitualmente a patógenos bacterianos comunes; sin embargo, *Legionella, Nocardia*, micobacterias, virus, parásitos (*Pneumocystis*) y hongos pueden todos ser agentes etiológicos.

Cáncer

Los pacientes inmunosuprimidos son más susceptibles a desarrollar cáncer que sujetos de edad similar en la población general. Entre varios miles de tumores que tuvieron lugar en receptores de trasplante renal antes de 1995 los cánceres más frecuentes fueron cáncer de piel, linfoma, sarcoma de Kaposi, carcinomas de cuello uterino, tumores renales y carcinomas de vulva y periné (Penn, 1995).

Se debe evitar el uso de vacuna con el bacilo de Calmette-Guérin en el tratamiento del carcinoma superficial transicional de vejiga en receptores de trasplante renal inmunosuprimidos debido al riesgo de infección sistémica y a la probabilidad de una respuesta terapéutica disminuida. La tiotepa puede tener un efecto mielosupresivo adicional si el paciente está tomando azatioprina o mofetilmicofenolato.

Complicaciones médicas vasculares

Es común la presencia de hipertensión no quirúrgica luego del trasplante renal; sus causas incluyen medicamentos (glucocorticoides, ciclosporina y tacrolimo), enfermedad renal intrínseca y rechazo.

A pesar de la exhaustiva evaluación preoperatoria y el tratamiento, el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular continúan siendo causas de muerte en estos pacientes. La prednisona, la ciclosporina y el sirolimo aumentan el riesgo cardiovascular debido a la hiperlipidemia asociada a estos fármacos, y la hiperlipidemia postrasplante debe ser tratada en forma agresiva con cambios en la dieta y, de ser necesario, fármacos antilipídicos.

Desarrollo de diabetes mellitus

La aparición de diabetes mellitus ocurre en un pequeño porcentaje de receptores de trasplante renal. **Ésta se debe a los efectos diabetogénicos de los glucocorticoides y los inhibidores de calcineurina.** La incidencia de diabetes mellitus insulino-dependiente postrasplante es significativamente más alta en pacientes tratados con tacrolimo que en los tratados con ciclosporina.

CONCLUSIONES

El trasplante renal es el mejor tratamiento para la mayoría de los pacientes con ERET. La morbimortalidad ha disminuido de manera significativa gracias a la minuciosa atención a la evaluación pretrasplante, la cirugía del donante, la preservación renal, la selección del receptor, la cirugía del receptor, la histocompatibilidad, la inmunosupresión y el cuidadoso manejo de las complicaciones. **La falta de órganos continúa siendo un problema relevante.**

BIBLIOGRAFÍA

Enfermedad renal en estado terminal

U.S. Renal Data System: USRDS 2000 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2000.

Dew MA, Switzer GE, Goycoolea JM, et al: Does transplantation produce quality of life benefits? A quantitative analysis of the literature. Transplantation 1997;64:1261.

Evans RW, Kitzmann PJ: An economic analysis of kidney transplantation. Surg Clin North Am 1998;78:149.

Fine RN: Growth post-renal transplantation in children: Lessons from the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). Pediatr Transplant 1997;1:85.

National Institutes of Health Consensus Development Conference: Morbidity and Mortality of Dialysis. NIH Consensus Statement 1993;11(2):1-33.

Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Vanderwoude FJ: Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: Evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. J Am Soc Nephrol 1998;9:2135.

1994 Annual Report of the U.S. Scientific Registry for Transplant Recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network–Transplant Data: 1988-1993. UNOS, Richmond, Va, and the Division of Organ Transplantation, Bureau of Health Resources Development, Health Resources and Services Administration, U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda MD.

U.S. Renal Data System: USRDS 1997 Annual Data Report. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1997.

Winearls G, Gray D: Chronic renal failure–renal replacement therapy. In Morris PJ (ed): Kidney Transplantation: Principles and Practice, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1994, p 26.

Historia del trasplante renal en seres humanos

Belzer FO, Ashby BS, Dunphy JE: 24- and 72-hour preservation of canine kidneys. Lancet 1967;2:536.

Belzer FO, Southard JH: Principles of solid-organ preservation by cold storage. Transplantation 1988;45:673.

Calne RY, Wite DJG, Thiru S, et al: Cyclosporine A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. Lancet 1978;2:1323.

Carpenter CB: Blood transfusion effects in kidney transplantation. Yale J Biol Med 1990;63:435.

Collins GM, Bravo-Sugarman MB, Terasaki PI: Kidney preservation for transportation: Initial perfusion and 30 hours of ice storage. Lancet 1969;2:1219.

Cosimi AB, Colvin RB, Goldstein G, et al: Treatment of acute renal allograft rejection with OKT3 monoclonal antibody. Transplantation 1981;32:535.

Goodwin WE, Kaufman JJ, Mims MM, et al: Human renal transplantation. I. Clinical experience with 6 cases of renal homotransplantation. J Urol 1963;89:13.

Hamilton D: Kidney transplantation, a history. In Morris, PJ (ed): Kidney Transplantation: Principles and Practice, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1994, pp 1-7.

Hamilton DNH, Reid WA: Yu Yu Voronoy and the first human Kidney allograft. Surg Gynecol Obstet 1984;159:289.

Murray JE, Merrill JP, Harrison JH: Renal homotransplantation in identical twins. Surg Forum 1955;6:432.

Opelz G, Sengar DF, Mickey MR, et al: Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. Transplant Proc 1973;5:253.

Salvatierra O Jr, Vincenti F, Amend WJC, et al: Deliberate donor-specific blood transfusions prior to living related transplantation. Ann Surg 1980; 192:543.

Selección y preparación de los receptores de trasplante renal

Barry JM: Current status of renal transplantation: Patient evaluations and outcomes. Urol Clin North Am (in press).

Birkeland SA, Anderson HK, Hamilton-Dutoit SJ: Preventing acute rejection: Epstein-Barr virus infection, and post-transplant lymphoproliferative disorders after kidney transplantation. Use of acyclovir and mycophenolate mofetil in a steroid-free immunosuppressive protocol. Transplantation 1999;67:1209.

Boulton RA, Adams DH: Gall bladder polyps: When to wait and when to act. Lancet 1997;349:817.

Carson SD, Krom RA, Uchida K, et al: Colon perforation after kidney transplantation. Ann Surg 1978;188:109.

Cameron JS: Recurrent disease in renal allografts. Kidney Int 1993;44: S91.

Church JM, Braun WE, Novick AC, et al: Perforation of the colon in renal allograft recipients. Ann Surg 1986;203:69.

DeLoughery TG: Hypercoagulable states. In Hemostasis and Thrombosis. Boston, Landes Bioscience, 1999.

First MR, Peddi BR: Recurrent disease after renal transplantation: Literature scan. Transplantation 1999;15:4.

Fischereder M, Ghoring E, Schneeberger H, et al: Early loss of renal transplants in patients with thrombophilia. Transplantation 1998;65: 936.

Freed SZ: The present status of bilateral nephrectomy in transplant recipients. J Urol 1976;115:8.

Gonzales R: Renal transplantation into abnormal bladders. J Urol 1997; 158:895.

Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, et al: Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: A report from Renal Allograft Registry (RAR). Transplantation 1999;68:635.

Harker LA: Thrombotic disorders. In Beers MH, Berkow R (eds): The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th ed. Whitehouse Station, NJ, Merck Research Laboratories, 1999, pp 918-920.

Hatch DA: A review of renal transplantation into bowel segments for conduit and continent urinary diversion: Techniques and complications. Semin Urol 1994,12:108.

Holley JL, Shapiro R, Lopatin WB, et al: Obesity as a risk factor following cadaveric renal transplantation. Transplantation 1990;49:387.

Jamieson NV: The results of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1) 1984-1997: The European PH1-Transplant Registry Report. European PH1 Transplantation Study Group. J Nephrol 1998;11:S36.

Kasiske BL, Ramos EL, Gaston RS, et al: The evaluation of renal transplant candidates: Clinical practice guidelines. J Am Soc Nephrol 1995;6:1.

Kaye KM: Viral diseases. In Beers MH, Berkow R (eds): The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th ed. Whitehouse Station, NJ, Merck Research Laboratories. 1999, pp 1295-1296.

Levey S, Beto JA, Coronado BE, et al: Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. Am J Kidney Dis 1998;32:853.

MacDougall ML, Welling LW, Wiegmann TB: Prediction of carcinoma in acquired cystic disease as a function of kidney weight. J Am Soc Nephrol 1990;1:828.

Modlin CS, Flechner SM, Goormastic M, et al: Should obese patients lose weight before receiving a kidney transplant? Transplantation 1997;64:599

Nohr C: Non-AIDS immunosuppression. In Wilmore DW, Chung LY, Harken AH, et al (eds): Scientific American Surgery: Perioperative Management and Surgical Techniques, vol 2. New York, WebMD Corp., 1998, Section VII. Special Problems in Perioperative Care, p 1.

Penn I: De novo malignancies in pediatric organ transplant recipients. Pediatr Transplant 1998;2:56.

Radis CV, Kahl LE, Baker GL, et al: Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid anthritis: A 20-year follow-up study. Arthritis Rheum 1995; 38:1120.

Schneidman RJ, Pulliam JP, Barry JM: Clean intermittent self-catheterization in renal transplant recipients. Transplantation 1984;38:312.

Sheldon CA, Gonzales R, Burns MW, et al: Renal transplantation into the dysfunctional bladder: The role of adjunctive bladder reconstruction. J Urol 1994;152:972.

Simon JB: Hepatitis. In Beers MH, Berkow R (eds): The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th ed. Whitehouse Station, NJ, Merck Research Laboratories, 1999, pp 377-386.

Singh A, Stablein D, Tejani A: Risk factors for vascular thrombosis in pediatric renal transplantation: A special repon of the North American

Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Transplantation 1997; 63:1263.
Wagenknecht DR, Becker DG, LeFor WM, McIntyre JA: Antiphospholipid antibodies are a risk factor for early renal allograft failure. Transplantation 1999;68:241.
Wilson RA, Norman DJ, Barry JM, Bennett WM: Non-invasive cardiac testing in the end-stage renal disease patient. Blood Purif 1994;12:78.

Selección del donante. Preparación y cirugía

Barry JM: Donor nephrectomy. In Marshall FF (ed): Textbook of Operative Uroloyy. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 235-247.
Barry JM: Laparoscopic donor nephrectomy: Con. Transplantation 2000; 70:1546.
Barry JM, Hodges CV: The supracostal approach for live-donor nephrectomy. Arch Surg 1974;109:448.
Bia MJ, Ramos EL, Danovich GM, et al: Evaluation of living renal donors: The current practice of U.S. transplant centers. Transplantation 1995,60:322.
Boyd GL, Phillips MG, Diethelm AG: Donor Management. In Phillips MG (ed): Organ Procurement, Preservation and Distribution in Transplantation. Richmond, Va, UNOS, 1991, pp 39-51.
Bretan PN, Koyle M, Singh K, et al: Improved survival of en-bloc renal allografts from pediatric donors. J Urol 1997;157:1592.
Cecka JM: The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. In Cecka JM. Terasaki PI (eds): Clinical Transplants 1999. Los Angeles, UCLA Immunogenetics Center, 2000, p 11.
Hudnall CH, Hodge EE, Centano AS, et al: Evaluation of pediatric cadaver kidneys transplanted into adult recipients receiving cyclosporine. J Urol 1989;142:1181.
Jacobs S, Cho E Dunkin BJ, et al: Laparoscopic live donor nephrectomy: The University of Maryland three-year experience. J Urol 2000;164: 1494.
Jones KW, Peters TG, Walker GW: Anterior-retroperitoneal living donor nephrectomy: Technique and outcomes. Am Surg 1999;65:197.
Kasiske BL, Ma JZ, Louis TA, et al: Long-term effects of reduced renal function in humans. Kidney Int 1995;48:814.
Light JA: A 25-year history of kidney transplantation at the Washington Hospital Center. In Cecka JM, Terasaki PI (eds): Clinical Transplants 1998. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1999, pp 164-166.
Marchioro TL, Brattain RS, Hermann G, et al: Use of living donors for renal homotransplantation. Arch Surg 1964; 88:711.
Monga M: Maternal cardiovascular and renal adaptation to pregnancy. In Creasy RK, Resnik R (eds): Maternal-Fetal Medicine, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 787-788.
Murray JE, Harrison JH: Surgical management of 50 patients with kidney transplants including 18 pairs of twins. Am J Surg 1963;105: 205.
Najarian JS, Chavers BM, McHugh LE, et al: Twenty years or more of follow-up of living kidney donors. Lancet 1992;340:807.
Nakazato PZ, Concepcion W, Bry W, et al: Total abdominal evisceration: An en-bloc technique for abdominal organ harvesting. Surgery 1992;111:37.
Nogueira JM, Cangro CB, Fink JC, et al: A comparison of recipient renal outcomes with laparoscopic versus open donor nephrectomy. Transplantation 1999;67:722.
Pozniak MA, Lee FT: Computed tomographic angiography in the preoperative evaluation of potential renal transplant donors. Curr Opin Urol 1999,9: 165.
Ratner LE, Montgomery RA, Kavoussi LR: Laparoscopic live donor nephrectomy: The four-year Johns Hopkins University experience. Nephrol Dial Transplant 1999;14:2090.
Remuzzi G, Grinyo A, Ruggenenti P, et al: Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. Double Kidney Transplant Group. J Am Soc Nephrol 1999;10:2591.
Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997 ;20: 1183.
Soifer BE, Gelb AW: The multiple organ donor: Identification and management. Ann Intern Med 1989;110:814.
Steckler RE, Riehle RA Jr, Vaughan, ED Jr: Hyperfiltration-induced renal injury in normal man: Myth or reality. J Urol 1990;144:1323.
Stevens WE: Commentary on "Dilatation of the Kidney pelvis and ureter during pregnancy and the puerperium: A pyelographic study in normal women." JAMA 1933;101:2025.
Tsuda K, Murakami T, Kim T, et al: Helical CT angiography of living renal donors: Comparison with 3D Fourier transformation phase contrast MRA. J Comput Assist Tomogr 1998;22:186.

Preparación del riñón

Belzer FO, Ashby BS, Dunphy IE: 24- and 72-hour preservation of canine kidneys. Lancet 1967;2:536.
Belzer FO, Southard JH: Principle of solid-organ preservation by cold storage.Transplantation 1988;45:673.
Cecka JM: The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. In Cecka IM, Terasaki PI (eds): Clinical Transplants 1999. Los Angeles, UCLA Immunogenetics Center, 2000, p 20.
Collins GM, Bravo-Sugarman MB, Terasaki PI: Kidney preservation for transportation: Initial perfusion and 30 hours of ice storage. Lancet 1969;2:1219.
Feduska NJ Jr, Belzer FO, Stieper KW, et al: A ten-year experience with cadaver kidney preservation using cryoprecipitated plasma. Am J Surg 1978; 135:356.
Gjertson DW: Multifactorial analysis of renal transplants reported to the United Network for Organ Sharing Registry: The 1994 Update. In Clinical Transplants, 1994. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1995, p 532.
Haberal M, Oner Z, Karamehmetoglu M, et al: Cadaver kidney transplantation with cold ischemia time for 48 to 95 hours. Transplant Proc 1984;16:1330.
Halasz NA, Collins GM: Forty-eight hour kidney perfusion: A comparison of flushing and ice storage with perfusion. Arch Surg 1976;1:175.
Light JA: A 25-year history of kidney transplantation at the Washington Hospital Center. In Cecka JM, Terasaki PI (eds): Clinical Transplants 1998. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1999, pp 164-166.
Marshall VC, Jablonski P, Scott DF: Renal preservation. In Morris PJ (ed): Kidney Transplantation: Principles and Practice, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1994, pp 86-108.
Matsuno N, Sakurai E, Uchiyama M, et al: Role of machine perfusion preservation in kidney transplantation from non-heart beating donors. Clin Transplant 1998:12:1.
Matsuno N, Kozaki K, Degawa H, et al: A useful predictor in machine perfusion preservation for kidney transplantation from non-heart-beating donors. Transplant Proc 2000;32:173.
Opelz G, Wujciak T: Comparative analysis of kidney preservation methods. Transplant Proc 1996;28:87.
Ploeg RJ, Van Bockel JH, Langendijk PTH, et al: Effect of preservation solution on results of cadaveric kidney transplantation. Lancet 1992; 340:129.

Selección del receptor para trasplantes de riñón cadavérico

1999 Annual Report of the U.S. Scientific Registry for Transplant Recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network: Transplant Data: 1989-1998. U.S. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration Office of Special Programs, Division of Transplantation, Rockville, MD; UNOS, Richmond, Va, pp 413-414.

Preparación del injerto renal

Barry JM: Renal transplantation. In Krane RJ, Siroky MB, Fitzpatrick JM (eds): Clinical Urology. Philadelphia, JB Lippincott, 1994, pp 323-339.
Barry JM: Technical aspects of renal transplantation. In Schrier RW (ed): Atlas of Diseases of the Kidney. Philadelphia, Current Medicine, 1999, p 14.4.
Barry JM, Fuchs EF: Right renal vein extension in cadaver kidney transplantation. Arch Surg 1978;113:300.
Barry JM, Hefty TR, Sasaki T: Clam-shell technique for right renal vein extension in cadaver kidney transplantation. J Urol 1988;140:1479.
Barry JM, Lemmers MJ: Patch and flap techniques to repair right renal vein defects caused by cadaver liver retrieval for transplantation. J Urol 1995;153: 1803.
Corry RJ, Kelley SE: Technic for lengthening the right renal vein of cadaver donor kidneys. Am J Surg 1978;135:867.

Operación en el receptor

Barry JM: Unstented extravesical ureteroneocystostomy in kidney transplantation. J Urol 1983;129:918.

Dawidson I, Ar'Rajab A, Dickerman R, et al: Perioperative albumin and verapamil improve early outcome after cadaver renal transplantation. Transplant Proc 1994;26:3100.

Gil-Vernet JM, Gil-Vernet A, Caralps A, et al: Orthotopic renal transplant and results in 193 consecutive cases. J Urol 1989;142:248.

Gittes RF, Waters WB: Sexual impotence: The overlooked complication of a second renal transplant. J Urol 1979;121;719.

Indudhara R, Joseph DB, Perez LM, et al: Renal transplantation in children with posterior urethral valves revisited: A 10-year follow-up. J Urol 1998;160:1201.

Konnak JW, Herwig KR, Finkbeiner A, et al: Extravesical ureteroneocystostomy in 170 renal transplant patients. J Urol 1975;113:299.

MacKinnon KJ, Oliver JA, Morehouse DD, et al: Cadaver renal transplantation: Emphasis on urological aspects. J Urol 1968;99:486.

Masson D, Hefty T: A technique for the transplantation of two adult cadaver kidney grafts into one recipient. J Urol 1998;160:1979.

Pleass HCC, Clark KM, Rigg KS, et al: Urologic complications after renal transplantation: A prospective randomized trial comparing different techniques for ureteric anastomosis and the use of prophylactic ureteric stents. Transplant Proc 1995;27:1091.

Politano VA, Leadbetter WF: An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux. J Urol 1958;79:932.

Salvatierra O Jr: Renal transplantation. In Glenn JF (ed): Urologic Surgery, 4th ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1991, pp 243-251.

Texter JH, Bokinsky G, Whitesell AI, et al: Simplified experimental ureteroneocystostomy. Urology 1976;7:21.

Cuidado posoperatorio

Hatch DA, Barry JM, Norman DJ: A randomized study of intravenous fluid replacement following living-donor renal transplantation. Transplantation 1985;40:648.

Rechazo del injerto renal

Alkhunaizi AM, DeMattos AM, Barry JM, et al: Renal transplantation across the ABO barrier using A2 kidneys. Transplantation 1999;67: 1319.

Burk ML, Matuszewski KA: Muromonab-CD3 and antilymphocyte globulin in renal transplantation. Ann Pharmacother 1997;31:1370.

Cecka JM: The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. In Cecka JM, Terasaki PI (eds): Clinical Transplants 1999. Los Angeles, UCLA Immunogenetics Center 2000, p 12.

Charpentier B, Thervet E: Placebo-controlled study of humanized anti-TAC monoclonal antibody in dual therapy for the prevention of acute rejection after renal transplantation. Transplant Proc 1998;30:1331.

Denton MD, McGee C, Sayegh MH: Immunosuppressive strategies in transplantation. Lancet 1999;353:1083.

Dunn DL, Gillingham KJ, Kramer MA, et al: A prospective randomized study of acyclovir versus ganciclovir plus human immune globulin prophylaxis of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. Transplantation 1994;57:876.

Fulton B, Markham A: Mycophenolate mofetil: A review of its clinical pharmacology and therapeutic efficacy in renal transplantation. Drugs 1996;51:278.

Gaber LW, Moore LW, Gaber AO, et al: Utility of standardized histological classification in the management of acute rejection. Transplantation 1998;65:376.

Ghasemian SR, Light JA, Currier CB, et al: The significance of the IgG anti-B-cell crossmatch on renal transplant outcome. Clin Transplant 1997;11:485.

Groth CG, Backman L, Morales J-M, et al: Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation. Transplantation 1999;67:1.

Kimball P, Rhodes C, King A, et al: Flow cross-matching identifies patients at risk for postoperative elaboration of cytotoxic antibodies. Transplantation 1998;65:444.

Lowance D, Neumayer HH, Legendere CM, et al: Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease atter renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. N Engl J Med 1999;16:921.

Markham A, Faulds D: Ganciclovir: An update of its therapeutic use in cytomegalovirus infection. Drugs 1994;48:455.

Matthew TH for the Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group: A blinded, long-term, randomized multi-center study of mycofenolate mofetil in cadaveric renal transplantation: Results at three years. Transplantation 1998;65:1450.

Morris-Stiff G, Richards T, Singh J, et al: Pharmaco-economic study of FK506 (Prograf) and cyclosporine A (Neoral) in cadaveric renal transplantation. Transplant Proc 1998;30:1285.

Patton PR, Brunson ME, Pfaff WW, et al: A preliminary report of diltiazem and ketoconazole: Their cyclosporine-sparing effect and impact on transplant outcome. Transplantation 1994;57:889.

Snydman DR, Werner DG, Tilney NL, et al: Final analysis of primary cytomegalovirus disease prevention in renal transplant recipients with a cytomegalovirus-immune globulin: Comparison of the randomized and open-label trials. Transplant Proc 1991;23:1357.

Spencer CM, Goa KL, Gillis JC: Tacrolimus. An update of its pharmacology and clinical efficacy in the management of organ transplantation. Drugs 1997;51:925.

Sullivan SD, Garrison LP Jr, Best JH: The cost eftectiveness of mycofenolate mofetil in the first year after primary cadaveric kidney transplantation. J Am Soc Nephrol 1997;8:1592.

Szczeech LA, Berlin JA, Feldman HI: The effect of antilymphocyte induction therapy on renal allograh survival: A meta-analysis of individual patient-level data. Anti-lymphocyte Antibody Induction Therapy Study Group. Ann Intern Med 1998;128:817.

Van Buskirk AM, Pidwell DJ, Adams BW, Orosz CG: Transplantation immunology. JAMA 1997;278:1993.

Vincenti F, Kirkman R, Light S, et al: Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. N Engl J Med 1998;338:161.

Problemas

Armenti VG, Coscia LA, McGrory CH, et al: Update on pregnancy and renal transplantation. Nephrol News Issues 1998;12:19.

Armenti VG, Wilson GA, Radomski S, et al: Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): Outcomes of pregnancies after transplantation. In Cecka JM, Terasaki PI (eds): Clinical Transplants 1999. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory 2000, pp 111.

Barry JM: Renal Transplantation. In Krane RJ, Siroky MB, Fitzpatrick JM (eds): Clinical Urology. Philadelphia, JB Lippincott, 1994a, pp 323-339.

Barry J: The evaluation and treatment of erectile dysfunction following organ transplantation. Semin Urol 1994b;12;147.

Benoit G, Alexander L, Moukarzel M, et al: Percutaneous antegrade dilation of ureteral strictures in kidney transplants. J Urol 1993;150:37.

Chopin DK, Abbou CC, Lottmann HB, et al: Conservative treatment of renal allograh rupture with polyglactin 910 mesh and gelatin resorcin formaldehyde glue. J Urol 1989;142:363.

Cuellar EC, Hamilton JP, Sklar GN: Sildenafil citrate in the transplant recipient with erectile dysfunction. (Abstract.) J Urol 2000;163: S200.

Davison JM, Milne JEC: Pregnancy and renal transplantation. Br J Urol 1997;80(Suppl 1):29.

Del Pizzo JJ, Jacobs SC, Bartlett ST. et al: The use of bladder for total transplant ureteral reconstruction. J Urol 1998;159:750.

Dorsan J, Weisel M, Mohring K, et al: Transurethral incision of the prostate following renal transplantation. J Urol 1995;153:1499.

Ehrlich RM, Whitmore K, Fine RN: Calycovesicostomy for total ureteral obstruction after renal transplantation. J Urol 1983;129:818.

Gill IS, Hodge EE, Munch EC. et al: Transperitoneal marsupialization of lymphoceles: A comparison of laparoscopic and open techniques. J Urol 1995;153:706.

Gruessner RW, Fasola C, Benedetti E, et al: Laparoscopic drainage of lymphoceles after kidney transplantation: Indications and limitations. Surgery 1995;117:288.

Hefty TR: Complications of renal transplantation: The practicing urologist's role. AUA Update Series 1991;10:58.

Lacombe M: Renal artery stenosis after renal transplantation. Ann Vasc Surg 1988;2:155.

Nicita G, Villari D, Marzocco M. et al: Endoluminal stent placement after percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of post-transplant renal artery stenosis. J Urol 1998;159:34.

Orton KR, Middleton RG: Ileal substitution of the ureter in renal transplantation. J Urol 1982;128:374.

Penn I: Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. In Terasaki PI, Cecka JM (eds): Clinical Transplants 1994. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1995, pp 99-109.

Pollak R, Beremis SA, Maddux MS, et al: The natural history of and therapy for peri-renal fluid collections following renal transplantation. J Urol 1988;140:716.

Reinberg Y, Bumgaardner GL, Aliabadi H: Urological aspects of renal transplantation. J Urol 1990; 143:1087.

Richardson AJ, Higgins RN, Jaskowski AJ, et al: Spontaneous rupture of renal allografts: The importance of renal vein thrombosis in the cyclosporine era. Br J Surg 1990;77:558.

Rivera M, Marcen R, Burgos J, et al: Treatment of post-transplant lymphocele with povidone-iodine sclerosis: Long-term follow-up. Nephron 1996;74:324.

Rodriguez AA, Morales AM, Andres A, et al: Treatment of erectile impotence in renal transplant patients with intracavernosal vasoactive drugs. Transplant Proc 1992;24: 105.

Rome SJ, Montague DK, Steinmuller DR, et al: Treatment of organic impotence with penile prostheses in renal transplant patients. Urology 1993;41:16.

Rostaing L, Tran-Van T, Ader JL: Increased glomerular filtration rate in kidney transplant recipients who take sildenafil. N Engl J Med 2000; 342:1679.

Schweitzer RT, Cho S, Kountz SL, et al: Lymphoceles following renal transplantation. Arch Surg 1972;104:43.

Streem SB: Endourological management of urological complications following renal transplantation. Semin Urol 1994;12:123.

Streem SB, Novick AC, Steinmuller DR, et al: Long-term efficacy of ureteral dilation for transplant ureteral stenosis. J Urol 1988; 140:32.

Wheatley M, Ohld DA, Sonda LP III, et al: Treatment of renal transplant stones by extracorporeal shock-wave lithotripsy in the prone position. Urology 1991;37:57

Wise GJ: Fungal infections of the urinary tract. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds): Campbell's Urology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, p 799.

Yagasawa T, Nakada T, Takahashi K, et al: Acute hemorrhagic cystitis caused by adenovirus after kidney transplantation. Urol Int 1995;54:142.

11
FISIOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA DE LA PELVIS RENAL Y DEL URÉTER

Robert M. Weiss

Anatomía celular

Desarrollo del uréter

Actividad eléctrica
- Potencial de reposo
- Potencial de acción
- Potenciales marcapasos y actividad de marcapasos
- Propagación de la actividad eléctrica

Actividad contráctil
- Proteínas contráctiles
- El calcio y el acoplamiento del mecanismo de excitación-contracción
- Segundos mensajeros

Propiedades mecánicas
- Relaciones fuerza-longitud
- Relaciones fuerza-velocidad
- Relaciones presión-longitud-diámetro

Papel del sistema nervioso en la función ureteral
- Sistema nervioso parasimpático
- Sistema nervioso simpático
- Agentes peptidérgicos en el control de la función ureteral

Transporte de orina
- Fisiología de la unión pieloureteral
- Propulsión del bolo urinario
- Fisiología de la unión ureterovesical

Procesos patológicos que comprometen la función ureteral
- Efectos de la obstrucción sobre la función ureteral
- Relación entre el reflujo vesicoureteral y la función ureteral
- Efectos de la infección sobre la función ureteral
- Efectos de los cálculos sobre la función ureteral

Efectos de la edad sobre la función ureteral

Efectos del embarazo sobre la función ureteral

Efectos de los fármacos sobre el uréter
- Histamina y sus antagonistas
- Serotonina
- Cininas
- Analgésicos narcóticos
- Prostaglandinas
- Glucósidos cardiotónicos
- Antagonistas del calcio
- Sustancias que abren los canales del potasio
- Endotelinas
- Antibióticos

La función del uréter es transportar la orina desde el riñón a la vejiga. En condiciones normales la peristalsis ureteral se origina en la actividad eléctrica de los sitios marcapasos ubicados en la porción proximal del sistema colector urinario (Bozler, 1942; Weiss y col., 1967; Constantinou, 1974; Gosling y Dixon, 1974; Tsuchida y Yamaguchi, 1977; Zhang y Lang, 1994; Lammers y col., 1996). La actividad eléctrica se propaga luego en forma distal y da lugar a la contracción ureteral, que constituye el acontecimiento mecánico de la peristalsis y cuya función es impulsar el bolo de orina en dirección distal. La propulsión eficiente del bolo urinario depende de la capacidad ureteral de coaptar sus paredes por completo (Woodburne y Lapides, 1972). La orina pasa a la vejiga a través de la unión ureterovesical (UUV) que, en condiciones normales, permite el paso de la orina del uréter a la vejiga pero no de la vejiga al uréter.

ANATOMÍA CELULAR

La unidad anatómica funcional primaria del uréter es la célula muscular lisa ureteral. Esta célula es extremadamente pequeña, de alrededor de 250 a 400 µm de largo y 5 a 7 µm de diámetro. El **núcleo**, que está separado del resto de la célula por una membrana nuclear, tiene forma de elipse y contiene el **nucléolo**, un elemento que se tiñe intensamente, y el material genético de la célula. En derredor del núcleo se encuentra el **citoplasma** o **sarcoplasma** que contiene las estructuras que intervienen en la

función celular. A menudo en estrecha relación con el núcleo, las **mitocondrias** en el citoplasma desempeñan gran parte de las funciones nutritivas de la célula.

Dispersas en el sarcoplasma se encuentran las **proteínas contráctiles, actina y miosina**, que interactúan para producir contracción o relajación en consonancia con la concentración local de calcio (Ca^{2+}). Cualquier proceso que cause un incremento significativo de la concentración de Ca^{2+} en el área de las proteínas contráctiles produce contracción; a la inversa, todo proceso que conduzca a una disminución significativa de la concentración de Ca^{2+} en la región de las proteínas contráctiles produce relajación. La actina se encuentra dispersa en todo el sarcoplasma en agregados hexagonales que se entremezclan con los agregados de miosina, menos numerosos y más densamente teñidos. Sobre la superficie celular se extienden bandas oscuras que reciben la denominación de *placas de fijación*. Estas placas sirven de elementos de fijación para la actina junto con los cuerpos densos dispersos en el citoplasma.

En la periferia celular existen numerosas estructuras cavitarias y algunas de entre ellas, denominadas ***caveolae*** (pequeña bolsa), se abren al exterior de la célula; si bien se desconoce su función exacta, pueden desempeñar un papel en las funciones nutritivas de la célula o en el transporte iónico a través de la membrana celular. La célula se encuentra rodeada de una doble membrana. La **membrana plasmática interna** rodea completamente la estructura celular, pero en las áreas de contacto estrecho célula a célula, denominadas *uniones intermedias*, la **membrana basal** externa está ausente.

DESARROLLO DEL URÉTER

El uréter, una estructura tubular de 25 a 30 cm de largo que se extiende desde la pelvis renal hasta la vejiga, se origina como una protuberancia del conducto mesofrénico. **La apoptosis o muerte celular programada interviene en la ramificación del brote ureteral y la consecuente nefrogénesis, y ciertos factores que actúan en la vía de transmisión de la señal de esta apoptosis, denominados inhibidores de las caspasas, inhiben la ramificación del brote ureteral** (Araki y col., 1999). **En algún punto del desarrollo se oblitera la luz ureteral para ser recanalizada más adelante** (Russo-Gil y col., 1975; Alcaraz y col., 1991). **En el proceso de recanalización parece intervenir la angiotensina a través del receptor de la angiotensina II** (Yerkes y col., 1998). Ratones noqueados para el gen *ATR2* muestran anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario, incluidos riñones con displasia multiquística, megauréteres y obstrucciones de la unión pieloureteral (UPU).

ACTIVIDAD ELÉCTRICA

Las propiedades eléctricas de todos los tejidos excitables dependen de la distribución de iones, tanto en el interior como en el exterior de la membrana celular, y de la permeabilidad relativa de la membrana celular a estos iones (Hodgkin, 1958). La base iónica de la actividad eléctrica en el músculo liso ureteral no se ha descrito en su totalidad; sin embargo, muchas de sus propiedades se asemejan a las de otros tejidos excitables.

Potencial de reposo

Cuando una célula muscular ureteral se encuentra en un estado de no excitación o de reposo la diferencia de potencial eléctrico que se establece a través de la membrana celular, o sea el potencial transmembrana, recibe la denominación de *potencial de membrana en reposo* (PMR). El PMR se determina principalmente por la distribución de los iones potasio (K^+) a través de la membrana celular y por la permeabilidad de la membrana al K^+ (Hendrickx y col., 1975). En estado de reposo la concentración de K^+ en el interior de la célula es mayor que en el exterior de ésta, es decir $[K^+]_i > [K^+]_e$, y la membrana es preferentemente permeable al K^+. Debido a la tendencia de los iones K^+ cargados positivamente a difundirse desde el interior celular, donde se encuentran más concentrados, hacia el exterior celular, donde se encuentran menos concentrados, se genera un gradiente eléctrico y el interior de la membrana celular permanece más negativo que el exterior (fig. 11-1A). El gradiente eléctrico generado tiende a frenar el desplazamiento del K^+ hacia afuera de la membrana celular siguiendo su gradiente de concentración, con lo que se alcanza una situación de equilibrio. Existe mayor concentración de K^+ en el interior de la membrana celular que en el exterior, y el interior es negativo con respecto al exterior.

Si la membrana en estado de reposo fuera exclusivamente permeable al K^+, el PMR de la célula muscular lisa debería acercarse a –90 mV, el potencial de equilibrio del K^+, como lo establece la ecuación de Nernst:

$$E_k = - RT/nF \ln[K^+]_i/[K^+]_e$$

donde E_k es la diferencia potencial atribuible a la diferencia de concentración de K^+ a través de la membrana celular, R es la constante de gas molar, T es la temperatura absoluta, n el número de moles de K^+, F es faraday (Nernst, 1908). Sin embargo, tanto en el uréter como en otros músculos lisos el PMR es bastante menor que el potencial de equilibrio del K^+ y oscila entre valores de –33 a –70 mV con el interior de la célula negativo con respecto al exterior (Kuriyama y col., 1967). Estudios efectuados sobre células ureterales aisladas muestran hiperpolarización transitoria espontánea con el PMR que se torna transitoriamente más negativo (Imaizumi y col., 1989). Este fenómomo obedecería a la liberación espontánea de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplasmático y a la activación de canales del K^+ calcio-dependientes. El bajo potencial de reposo de las células ureterales puede explicarse en parte por una disminución relativa de la conducción de K^+ en reposo (Imaizumi y col, 1989), pero también puede obedecer a la intervención de otros iones.

El ion sodio (Na^+) es uno de estos iones potencialmente responsables del PMR relativamente bajo que existe en el uréter y en otros músculos lisos (Kuriyama, 1963). En

estado de reposo la concentración de Na^+ en el exterior de la membrana celular es mayor que en el interior, esto es, $[Na^+]_e > [Na^+]_i$. Si la membrana en reposo fuera de alguna manera permeable al Na^+, la concentración y el gradiente eléctrico se verían expuestos a un desplazamiento del Na^+ hacia el interior de la membrana celular y se produciría una disminución de la electronegatividad en la superficie interna de la membrana celular (véase fig. 11-1B).

Si este desplazamiento interno del Na^+ se produjera sin control, cabría esperar que el PMR disminuyera hasta un nivel inferior al que realmente se observa y podría revertirse el gradiente de concentración para el Na^+. Para poder mantener una distribución estable de iones a través de la membrana celular con $[K^+]_e < [K^+]_i$ y con $[Na^+]_e > [Na^+]_i$ y evitar que el potencial transmembrana caiga por debajo del RMP ureteral medido se requiere un mecanismo activo capaz de extraer Na^+ intracelular contra un gradiente de concentración y electroquímico (véase fig. 11-1C). Esta bomba de Na^+ hacia el exterior acoplada a un mecanismo de desplazamiento del K^+ hacia el interior obtiene la energía que requiere de la defosforilación del ATP (Casteels, 1970). El intercambio Na^+-Ca^{2+} también puede desempeñar un papel en la extracción de Na^+, en particular cuando se encuentra inhibida la bomba de Na^+ (Aickin, 1987; Aickin y col., 1987; Lamont y col., 1998).

Los procesos dinámicos representados en la figura 11-1 permiten que el uréter en estado de reposo mantenga un PMR relativamente bajo. Además de los mecanismos descritos, la distribución de iones cloruro (Cl^-) a través de la membrana celular y la relativa permeabilidad de la membrana al Cl^- también pueden contribuir al mantenimiento del PMR en el uréter y en otros músculos lisos (Kuriyama, 1963; Washizu, 1966).

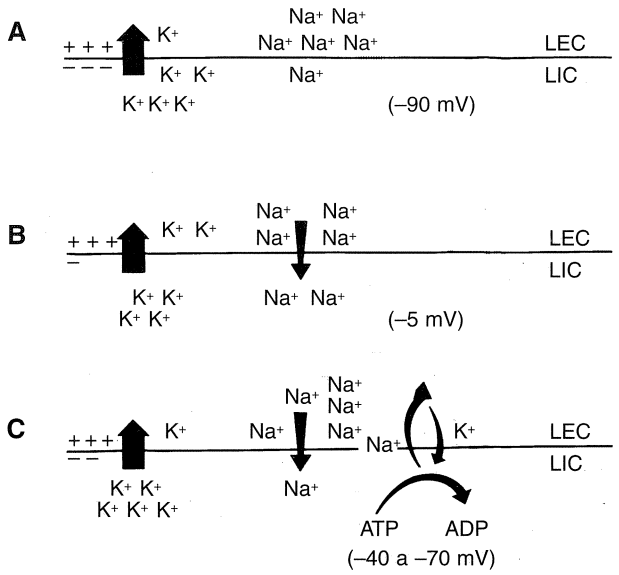


Fig. 11-1. Base iónica del potencial de membrana en reposo (PMR) en el músculo liso. En estado de reposo la concentración de K^+ intracelular es mayor que la concentración de K^+ extracelular y la concentración de Na^+ extracelular es mayor que la concentración de Na^+ intracelular. **A.** Cambios electroquímicos que ocurrirían si la membrana fuera únicamente permeable al potasio. El potasio difundiría desde el interior celular, donde está más concentrado, hacia el exterior celular, donde está menos concentrado. El egreso de los iones K^+ de carga positiva tornaría negativo el interior de la membrana celular con respecto al exterior. **B.** Cambios electroquímicos que ocurrirían si la membrana en reposo fuera también permeable al sodio. Un movimiento del Na^+ hacia el interior siguiendo su gradiente de concentración tornaría menos negativo el interior de la membrana celular con respecto al exterior que en la situación representada en **A**. **C.** Mecanismo de bomba para extraer Na^+ del interior de la célula contra gradientes de concentración y electroquímico. El desplazamiento del K^+ hacia el interior se acopla con el movimiento del Na^+ hacia el exterior. Este mecanismo ayuda a mantener una distribución iónica equilibrada a través de la membrana celular y un PMR estable. LEC, líquido extracelular; LIC, líquido intracelular. (**A-C**, de Weiss RM: Ureteral function. Urology 1978;12:114.)

Potencial de acción

El potencial transmembrana de una célula ureteral inactiva o en estado de reposo se mantiene estable hasta ser excitado por un estímulo externo –eléctrico, mecánico (estiramiento) o químico– o por la conducción de la actividad eléctrica (potencial de acción) desde una célula adyacente ya excitada. **Cuando una célula ureteral es estimulada, se produce la despolarización y el interior de la membrana celular se vuelve menos negativo que antes de la estimulación. Si un área suficiente de membrana celular se despolariza lo bastante rápido como para llegar al nivel crítico de potencial transmembrana, denominado potencial umbral, se inicia un mecanismo de despolarización regenerativa o *potencial de acción*.**

Los cambios producidos se representan en el diagrama de la figura 11-2. Si un estímulo es demasiado débil, como muestra la *flecha a*, el potencial transmembrana puede permanecer inalterado. Un estímulo algo mayor, pero aún subumbral, puede producir un desplazamiento abortivo del potencial transmembrana pero en un grado insuficiente para generar un potencial de acción (*flecha b*). Si el estímulo es suficientemente intenso para llevar el potencial transmembrana por debajo del potencial umbral, la célula es excitada y se genera un potencial de acción (*flecha c*). El potencial de acción constituye el acontecimiento primario en la conducción del impulso peristáltico y tiene la propiedad de actuar como estímulo para la excitación de las células quiescentes adyacentes y, a través de una cadena complicada de sucesos, da origen a la contracción ureteral.

Cuando la célula ureteral es excitada, su membrana pierde la permeabilidad preferencial para el K^+ y se vuelve más permeable a los iones Ca^{2+} que ingresan a través de la membrana celular sobre todo por los canales del Ca^{2+} de tipo L y originan el rápido ascenso (upstroke) del potencial de acción (Kobayashi, 1965; Imaizumi y col. 1989; Lang, 1989, 1990; Sui y Kao, 1997a, 1997b). A medida que los iones Ca^{2+} con su carga positiva atraviesan la membrana celular, el interior de la membrana se vuelve menos negativo con respecto al exterior e incluso puede volverse positivo en el momento pico del potencial de acción, un estado denominado ***sobredisparo*** (overshoot). Los iones Na^+ también pueden desempeñar un papel en el ascenso del potencial de acción ureteral (Kobayashi, 1964, 1965; Muraki y col., 1991). La velocidad de elevación del ascenso del potencial de

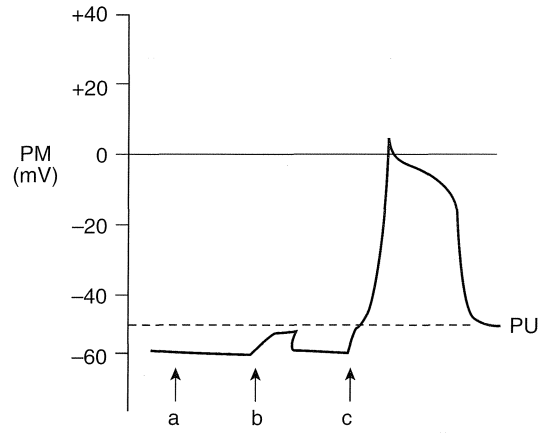


Fig. 11-2. Respuesta del potencial transmembrana ureteral a los estímulos. La *flecha a* representa un estímulo leve que no altera el potencial de membrana (PM) en reposo. La *flecha b* señala un estímulo que disminuye el potencial transmembrana sin alcanzar el nivel del potencial umbral PU (estímulo subumbral). La *flecha c* muestra un estímulo que disminuye el potencial transmembrana, alcanza el PU y genera un potencial de acción (estímulo supraumbral). (De Weiss RM: Ureteral function, Urology 1978; 12:114.)

acción ureteral es relativamente bajo, 1,2 ± 0,06 V/seg en el gato (Kobayashi, 1969), en comparación con un índice de elevación de 610 V/seg en las fibras de Purkinje cardíacas en el perro (Draper y Weidmann, 1951) y de 740 V/seg en el músculo esquelético (Ferroni y Blanchi, 1965). La lenta velocidad de elevación del ascenso del potencial de acción ureteral es la causa de la velocidad de conducción lenta del uréter.

Después de alcanzar el pico del potencial de acción el uréter mantiene su potencial por un período de tiempo (meseta del potencial de acción) antes de que el potencial transmembrana vuelva a su nivel de reposo (repolarización) (Kuriyama y col., 1967). La fase meseta del potencial de acción en el cobayo muestra múltiples oscilaciones, fenómeno que no se observa en la rata, el conejo o el gato (fig. 11-3) (Bozler, 1938). La fase meseta dependería de la persistencia de una corriente de Ca^{2+} que ingresa a la célula y del ingreso del Na^+ a través de un canal del Na^+ dependiente del voltaje (Kuriyama y Tomita, 1979; Imaizumi y col., 1989). Las oscilaciones en la meseta del potencial de acción del cobayo parecen depender de la activación repetitiva de una corriente de Ca^{2+} hacia el interior celular (Kuriyama y Tomita, 1970) y de una corriente de K^+ dependiente del Ca^{2+} (Imaizumi y col., 1989). La activación de la corriente de K^+ dependiente del Ca^{2+} se debe básicamente a la liberación de Ca^{2+} del retículo endoplasmático que es gatillada por el influjo de Ca^{2+} extracelular a través de canales del Ca^{2+} voltaje-dependientes. **El aumento en la concentración de Ca^{2+} intracelular durante el ascenso y la meseta del potencial de acción puede activar finalmente el egreso de K^+ dependiente del Ca^{2+} a un grado tal que se produzca la repolarización con el retorno del potencial transmembrana a su nivel de reposo** (Imaizumi y col., 1989; Sui y Kao, 1997c). La duración del potencial de acción en el gato oscila entre 259 y 405 mseg (Kobayashi e Irisawa, 1964).

En síntesis, **el PMR de la célula ureteral es de alrededor de –33 a –70 mV y es determinado sobre todo por la distribución de iones K^+ a través de la membrana celular y por la permeabilidad relativamente selectiva al K^+ que presenta esta membrana en estado de reposo. Cuando es excitada por un estímulo supraumbral, la membrana se torna menos permeable al K^+ y más permeable al Ca^{2+}, que ingresa a través de la membrana celular y provee el mecanismo iónico para la generación del ascenso del potencial de acción. Después de alcanzar el pico de su potencial de acción la membrana mantiene un estado de despolarización –meseta del potencial de acción– durante un período de tiempo antes de que el potencial de membrana de la célula activada vuelva a su nivel de reposo (repolarización). La meseta se asociaría con la persistencia del ingreso de Ca^{2+} y el ingreso de Na^+. La repolarización de la membrana se relaciona con un nuevo aumento de la permeabilidad al K^+.**

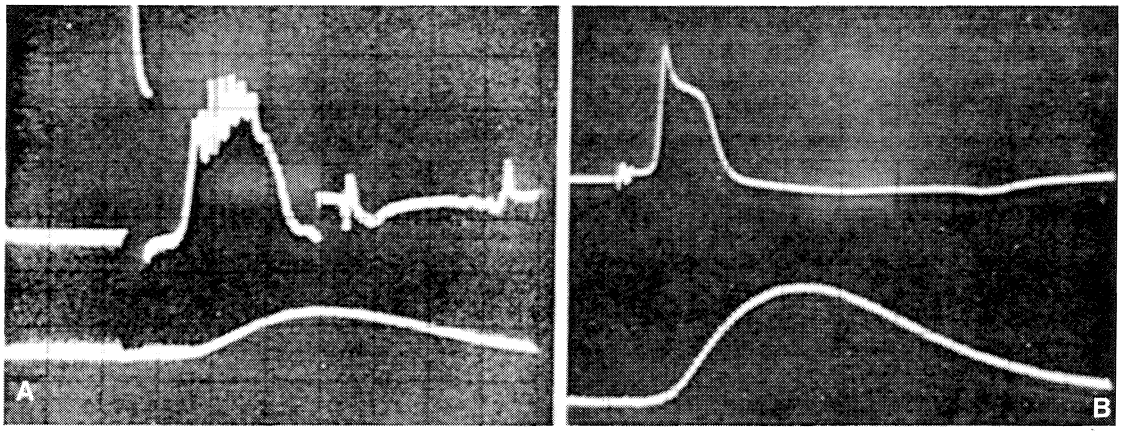


Fig. 11-3. Registros intracelulares de potenciales de acción ureterales (*trazados superiores*) y registros isométricos de contracciones (*trazados inferiores*) en respuesta a estímulos eléctricos. Los potenciales de acción preceden a las contracciones. **A.** Uréter de cobayo, oscilaciones en la meseta del potencial de acción. **B.** Uréter de gato; no hay oscilaciones en la meseta del potencial de acción. (**A** y **B**, de Weiss RM: Ureteral function. Urology 1978;12:114.)

Potenciales marcapasos y actividad de marcapasos

La actividad eléctrica se origina de manera espontánea en una célula o como respuesta a un estímulo externo. Cuando la actividad se origina en forma espontánea la célula responsable es denominada célula marcapasos. Las fibras marcapasos difieren de las no marcapasos por su potencial de reposo transmembrana que es más bajo (menos negativo) que el de las fibras no marcapasos (Lang y Zhang, 1996) **y no se mantiene constante sino que tiende a una lenta despolarización espontánea** (fig. 11-4). **Cuando el potencial de membrana de variación espontánea alcanza el nivel del potencial umbral, se produce el ascenso de un potencial de acción.** A veces se producen cambios en la frecuencia de generación del potencial de acción como resultado de una modificación del nivel del potencial umbral, un cambio de la frecuencia de la lenta despolarización espontánea del potencial de reposo o un cambio del nivel del potencial de reposo.

Gosling y Dixon (1971, 1974) han suministrado evidencia morfológica de la existencia de tejido especializado de marcapasos en la porción proximal del sistema colector urinario y describieron diferencias entre especies. En las especies que tienen un sistema multicalicial, como el cerdo y el ser humano, las "células marcapasos" se ubican cerca del límite pielocalicinal (Dixon y Gosling, 1973). En 1998 se hallaron células tipo fibroblásticas en la porción proximal de la pelvis renal del cobayo similares a las células intersticiales de Cajal, que actúan como las células marcapasos en el intestino (Lang y col., 1998). Mediante el empleo de pequeños electrodos de superficie extracelulares, Bozler (1942) demostró la lenta despolarización espontánea característica de las fibras de tipo marcapasos en la porción proximal del uréter aislado de un sistema colector superior unicalicinal. En un riñón multicalicinal y utilizando electrodos extracelulares, Morita y col. (1981) registraron potenciales de bajo voltaje que parecían ser potenciales marcapasos del borde de los cálices menores y del cáliz mayor. Estos investigadores observaron que la frecuencia de contracción era diferente en cada cáliz y este hallazgo coincide con la existencia de múltiples marcapasos en el riñón multicalicinal del cerdo (Constantinou y col., 1977).

Aunque el marcapasos primario de la peristalsis ureteral se ubica en la porción proximal del sistema colector, existen otras áreas del uréter que pueden actuar como **marcapasos latentes**. En condiciones normales la actividad originada en los sitios marcapasos primarios domina las regiones marcapasos latentes. Cuando el sitio marcapasos latente es liberado de la dominación del marcapasos primario puede a su vez actuar como marcapasos. Shiratori y Kinoshita (1961) efectuaron secciones de uréter de perro in vivo a diferentes niveles para demostrar los sitios marcapasos latentes. Previo a la sección la actividad peristáltica se originaba en forma proximal en el marcapasos primario. Al seccionar el uréter a nivel de la UPU se originaban en la UUV ondas antiperistálticas de menor frecuencia que las ondas normoperistálticas anteriores. La sección del uréter en la UUV no afectaba las ondas normoperistálticas. Después de la sección del uréter medio las ondas normoperistálticas del segmento superior no sufrían modificaciones, y el segmento inferior mostraba ondas antiperistálticas originadas en la UUV con una frecuencia inferior que la de las ondas normoperistálticas del segmento superior. Por consiguiente, las células de la UUV del perro pueden actuar como células marcapasos cuando son liberadas del control que ejerce el marcapasos primario de ubicación más proximal. Existen células marcapasos latentes en todas las regiones del uréter (Imaizumi y col., 1989; Meini y col., 1995).

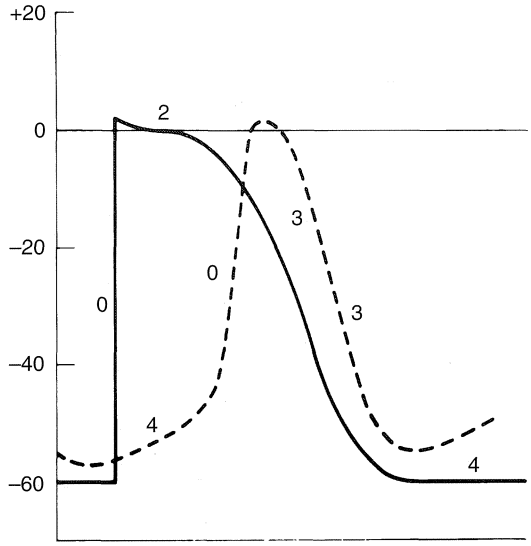


Fig. 11-4. Representación esquemática de potenciales de acción marcapasos (*trazo interrumpido*) y no marcapasos (*trazo sólido*): 0) ascenso o fase de despolarización, 2) fase de meseta, 3) fase de repolarización y 4) potencial de reposo de la célula no marcapasos y fase de despolarización espontánea de la célula marcapasos. La actividad espontánea obedece a una disminución espontánea del potencial transmembrana de las células marcapasos. (De Weiss RM: Ureteral function. Urology 1978;12:114.)

Propagación de la actividad eléctrica

Las células excitables tienen propiedades de membrana de resistencia y capacitancia similares a las de un cable o un núcleo conductor. La resistencia transversa de la membrana es más alta que la resistencia longitudinal del líquido extracelular o intracelular y permiten que la corriente producida por un estímulo se propague a lo largo de las fibras. La dispersión de la corriente se denomina *dispersión electrónica* (Hoffman y Cranefield, 1960). La constante de espacio (λ) determina el grado en que se disipa el potencial electrotónico a medida que aumenta la distancia desde el sitio de aplicación de un voltaje. En un cable, esta relación queda expresada por

$$P = P_o\, e^{-X/\lambda}$$

donde X es la distancia desde el voltaje aplicado, P es el desplazamiento del potencial de membrana en X, P_o es el desplazamiento del potencial de membrana en el sitio del voltaje aplicado, e es la base del logaritmo natural, y λ es la constante espacial. Por ende, el potencial electrotónico

disminuye en 1/e en un constante espacial. La constante espacial del uréter de cobayo medida por estimulación extracelular es de 2,5 a 3 mm (Kuriyama y col., 1967).

La constante de tiempo τ_m queda expresada por

$$\tau_m = RC$$

donde R es la resistencia de membrana y C es la capacidad de membrana. La constante de tiempo τ_m significa que un pequeño desplazamiento del potencial es reducido en 1/e de su valor en 1 τ_m. La constante de tiempo del uréter de cobayo medida por estimulación extracelular es de 200 a 300 mseg (Kuriyama y col, 1967).

El uréter actúa como un **sincitio funcional**. Engelmann (1869, 1870) demostró que la estimulación del uréter produce una onda de contracción que se propaga en forma proximal y distal desde el sitio de la estimulación. En condiciones normales la actividad eléctrica se origina en forma proximal y es conducida distalmente de una célula muscular a otra a través de áreas de estrecha yuxtaposición celular denominadas ***uniones intermedias*** (Uehara y Burnstock, 1970; Libertino y Weiss, 1972). La similitud de estos contactos celulares estrechos con los nexos, que según se ha demostrado son vías de baja resistencia para la conducción de célula en célula en otros músculos lisos (Barr y col., 1968), sugiere la participación de un mecanismo de conducción similar en el uréter. La velocidad de conducción en el uréter es de 2 a 6 cm/seg (Kobayashi, 1964; Kuriyama y col, 1967); se ha comprobado que varía con la temperatura, con el intervalo de tiempo entre estímulos (van Mastrigt y col., 1986) y con la presión intraureteral (Tsuchiya y Takei, 1990). La conducción en el uréter es similar a la del tejido cardíaco hasta tal punto que el fenómeno de Wenckebach (un bloqueo de conducción parcial) se ha demostrado en el uréter del mismo modo que en las fibras cardíacas especializadas (Weiss y col., 1968).

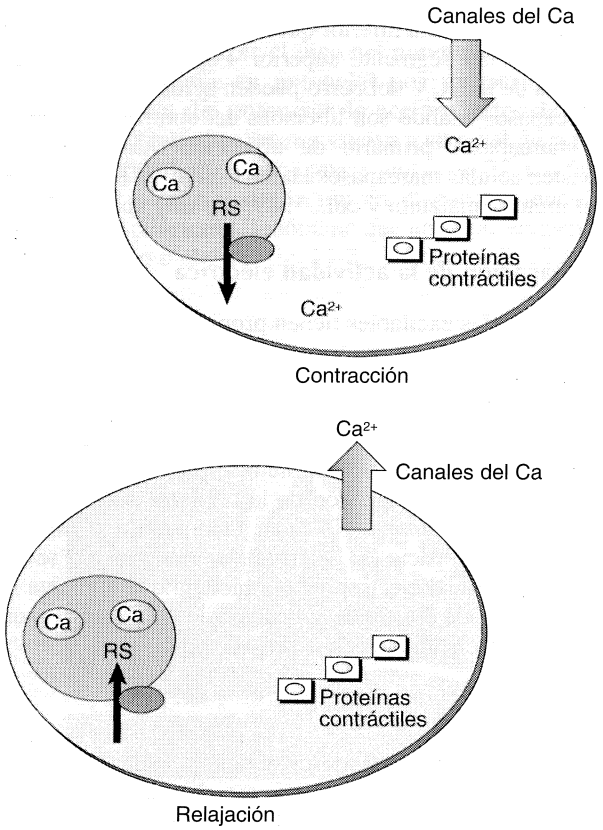


Fig. 11-5. Representación esquemática del movimiento del calcio durante la contracción y la relajación. RS, retículo sarcoplasmático.

ACTIVIDAD CONTRÁCTIL

El fenómeno contráctil depende de la concentración de Ca^{2+} sarcoplasmático libre en la región de las proteínas contráctiles actina y miosina. Cualquier proceso que ocasione un incremento significativo de Ca^{2+} en la región de las proteínas contráctiles favorece el desarrollo de una contracción; cualquier proceso que provoque una disminución significativa de Ca^{2+} en la región de las proteínas contráctiles favorece la relajación (fig. 11-5).

Proteínas contráctiles

En el músculo esquelético el Ca^{2+} parece actuar como un depresor. Se piensa que en estado de relajación interviene un sistema regulador integrado por las proteínas troponina y tropomiosina que evita la interacción de la actina y la miosina. En el estado de relajación la troponina que está ligada a la tropomiosina es inactiva y la tropomiosina evita la interacción entre la actina y la miosina. Con la activación tiene lugar un incremento de la concentración sarcoplasmática de Ca^{2+}. El Ca^{2+} se une a la troponina y produce una modificación conformacional que causa el desplazamiento de la tropomiosina, y permite de este modo la interacción de la actina y la miosina y el desarrollo de una contracción.

En el músculo liso, en cambio, el Ca^{2+} parece actuar como activador. La teoría más ampliamente aceptada sugiere que en el proceso contráctil interviene la **fosforilación de la miosina** y que el mecanismo regulador primario no consiste en un sistema semejante al de la troponina, como sucede en el músculo esquelético. Con la excitación, se produce un aumento transitorio de la concentración de Ca^{2+} sarcoplasmático desde su concentración de estabilidad de 10^{-8} a 10^{-7} M hasta una concentración de 10^{-6} M o superior. En esta concentración más alta el Ca^{2+} forma un complejo activo con la proteína **calmodulina** que liga el Ca^{2+} (Watterson y col., 1976; Cho y col., 1988). La calmodulina sin el Ca^{2+} es inactiva (fig. 11-6). El complejo Ca^{2+}-calmodulina activa una enzima calmodulina-dependiente, la **cinasa de la cadena liviana de la miosina** (véase fig. 11-6). La activación de la cinasa de la cadena liviana de la miosina cataliza a su vez la fosforilación de la cadena liviana de 20.000 daltons de la miosina (fig. 11-7). La fosforilación de la cadena liviana de la miosina permite que la actina estimule la **actividad Mg^{2+}-ATPasa de la miosina** y producen la hidrólisis del ATP y el desarrollo de tensión o acortamiento del músculo liso (fig. 11-8). La actina no puede activar la actividad ATPasa de la cadena liviana defosforilada de la miosina.

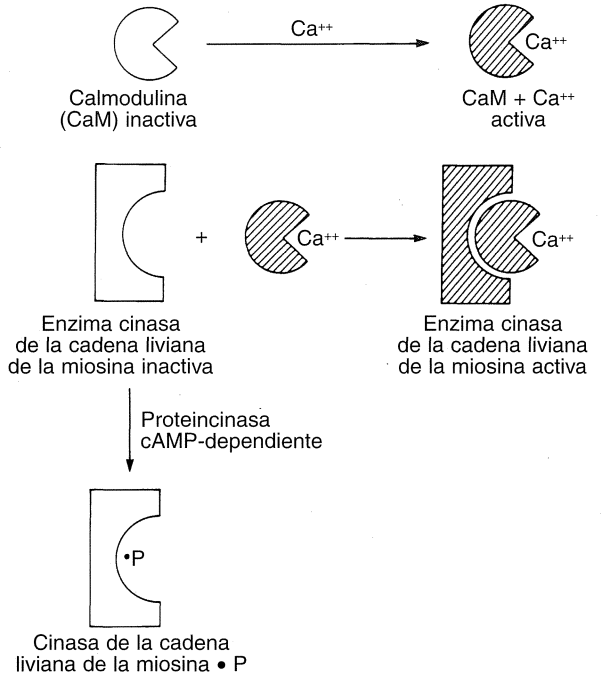


Fig. 11-6. Representación esquemática del proceso contráctil en el músculo liso. La calmodulina es activada por el Ca^{2+}. El complejo activado calcio-calmodulina activa la enzima cinasa de la cadena liviana de la miosina, que fosforila la cadena liviana de la miosina. La fosforilación de la cinasa de la cadena liviana de la miosina disminuye el ritmo de activación de la enzima por el complejo calcio-calmodulina.

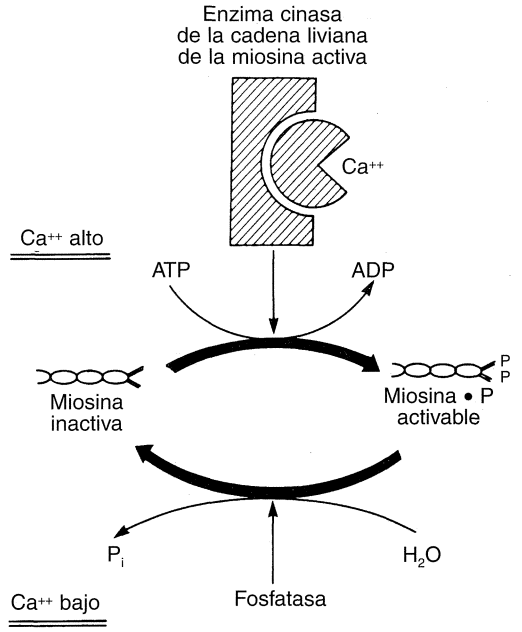


Fig. 11-7. Representación esquemática del proceso contráctil en el músculo liso. La activación de la enzima cinasa de la cadena liviana de la miosina cataliza la fosforilación de la miosina. La miosina debe estar fosforilada para que la actina active la ATPasa de la miosina.

Cuando la concentración de Ca^{2+} en la región de las proteínas contráctiles es baja la cinasa de la cadena liviana de la miosina no está activa porque la calmodulina requiere de Ca^{2+} para activar la enzima. Este mecanismo evita la activación del aparato contráctil porque la cadena liviana de la miosina no puede ser fosforilada y esta fosforilación debe preceder al desarrollo de tensión. Además, existe una fosfatasa que defosforila la cadena liviana de miosina y evita así la activación de la actividad ATPasa de la miosina por parte de la actina y produce la relajación.

La evidencia señala que la fosforilación de la enzima cinasa de la cadena liviana de la miosina por una proteincinasa cAMP-dependiente disminuye la actividad de la cinasa de la cadena liviana de la miosina mediante la reducción de la afinidad de esta enzima por la calmodulina (Adelstein y col., 1981).

Si bien la mayor parte de los acontecimientos contráctiles del músculo liso requiere Ca^{2+}, existe evidencia de que en algunos músculos lisos, incluidos los de la vejiga del conejo y del ser humano, pueden producirse contracciones independientes del Ca^{2+} (Yoshimura y Yamaguchi, 1997). El carbacol, un agonista colinérgico muscarínico, y el éster del forbol, que activa la proteincinasa C (PKC), pueden inducir contracciones en tiras de vejiga deplecionadas de Ca^{2+} que pueden ser inhibidas por H7, un inhibidor de la PKC. Se sugiere que la activación de la PKC acoplada a la estimulación agonista del receptor muscarínico puede inducir una contracción independiente del Ca^{2+}.

El calcio y el acoplamiento del mecanismo de excitación-contracción

El acontecimiento mecánico, la peristalsis ureteral,es consecuencia de un fenómeno eléctrico asociado. El Ca^{2+} implicado en la contracción ureteral proviene de dos fuentes básicas. Debido al diámetro reducido de las células musculares lisas **el ingreso a la célula del Ca^{2+} extracelular a través de los canales del Ca^{2+} de tipo L durante el ascenso del potencial de acción suministra una fuente significativa de Ca^{2+} sarcoplasmático** (Brading y col., 1983; Hertle y Nawrath, 1989; Yoshida y col., 1992; Maggi y col, 1994a; Maggi y Giuliani, 1995) (véase fig.

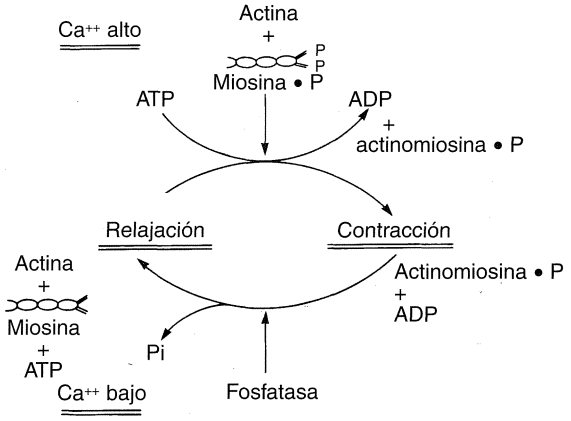


Fig. 11-8. Representación esquemática del proceso contráctil en el músculo liso. La actina activa la actividad ATPasa de la miosina fosforilada. Esto permite la interacción de la actina y de la miosina con el desarrollo de una contracción.

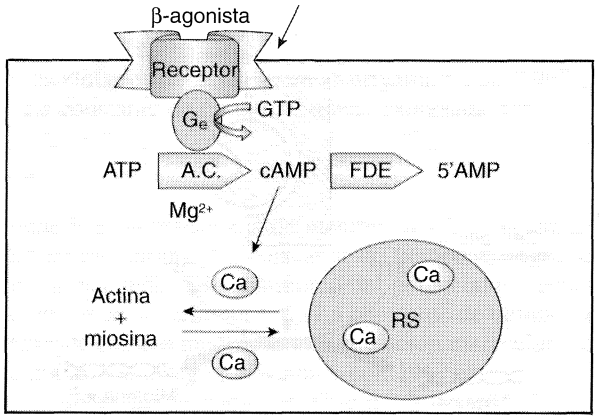


Fig. 11-9. Representación esquemática del papel del cAMP en la relajación inducida por un agonista β-adrenérgico en el músculo liso. El agonista se combina con el receptor en la parte externa de la membrana celular. El complejo receptor-agonista, a través de una proteína G estimulante, G_e, activa la enzima adenilciclasa (A.C.) en la superficie interna de la membrana celular, que en presencia de Mg^{2+} y GTP produce la conversión de ATP en cAMP. Se postula que el cAMP causa un aumento del ingreso de Ca^{2+} en los sitios de depósito intracelular con la consiguiente disminución de Ca^{2+} en la región de las proteínas contráctiles y da como resultado la relajación. El cAMP puede también desarrollar otras acciones (no representadas) que inhiben el proceso contráctil. La enzima fosfodiesterasa (FDE) degrada el cAMP a 5'AMP. RS, retículo sarcoplasmático.

11-5). El intercambio Na^+-Ca^{2+}, con egreso de Na^+ e ingreso de Ca^{2+}, desempeña también un papel en la contracción ureteral (Lamont y col., 1998). También **aumenta la concentración de Ca^{2+} en el sarcoplasma y la liberación de Ca^{2+} que se produce desde sitios de almacenamiento de unión estrecha (a saber, el retículo endoplasmático o sarcoplasmático)** como respuesta al estímulo excitatorio, (Burdyga y col., 1998; Burdyga y Wray, 1999).

Vereecken y col. (1975) establecieron las bases sobre la utilización de una fuente dual de Ca^{2+} en el uréter al observar que las contracciones espontáneas de uréteres de cobayo tardaban aproximadamente 45 minutos en cesar cuando el tejido era colocado en un medio libre de Ca^{2+}. La interpretación de esta observación consistió en que parte del Ca^{2+} implicado en el proceso contráctil provenía de depósitos intracelulares de unión estrecha. Los investigadores observaron asimismo que la recuperación de la respuesta contráctil a los estímulos eléctricos se producía en forma casi inmediata cuando el tejido era repuesto en solución fisiológica con una concentración normal de Ca^{2+}. Esto sugiere que el Ca^{2+} extracelular libre que ingresa a la célula durante la fase de excitación constituye también una fuente de Ca^{2+} para la maquinaria contráctil. Hong y col. llegaron a una conclusión similar (1985). Sin embargo, cierta evidencia señala que la liberación de Ca^{2+} a partir del retículo sarcoplasmático en ocasiones no desempeña un papel significativo en las contracciones ureterales, por lo menos en el cobayo (Maggi y col., 1994a, 1995, 1996) y que algunas alteraciones de la contractilidad pueden obedecer al movimiento de iones diferentes del Ca^{2+}. El aumento de la fuerza desarrollada en el uréter de cobayo que se logra con la acidificación intracelular y la disminución obtenida con la alcalinización intracelular parecen obedecer a la modulación de corrientes de K^+ hacia el exterior más que al ingreso de corrientes de Ca^{2+} (Smith y col., 1998). Es decir que la alcalinización (el aumento del pH intracelular) estimula el egreso de K^+ y reduce la excitabilidad y la acidificación tiene el efecto contrario. La relajación se produce como consecuencia de una disminución de la concentración del Ca^{2+} sarcoplasmático libre en la región de las proteínas contráctiles. La disminución del Ca^{2+} sarcoplasmático puede ser producto del ingreso de Ca^{2+} en los sitios de depósito intracelular (Maggi y col., 1994a, 1995) o del egreso de Ca^{2+} de la célula (Burdyga y Magura, 1988).

Segundos mensajeros

La respuesta funcional a una serie de hormonas, neurotransmisores y otros agentes es mediada por *segundos mensajeros*. El agonista, o *primer mensajero*, interactúa con un repector específico ligado a la membrana (Alquist, 1948; Furchgott, 1964); a continuación el complejo agonista-receptor activa o inactiva una enzima que produce la modificación en la cantidad de un segundo mensajero dentro de la célula. Estos **segundos mensajeros incluyen cAMP, cGMP, Ca^{2+}, 1,4,5 trifosfato de inositol** (IP_3) **y diacilglicerol** (DG); su acción consiste en mediar la respuesta funcional al agonista (primer mensajero) a través de un proceso que involucra a menudo la fosforilación proteica.

Aunque la relajación del músculo liso puede producirse independientemente de cambios en los nucleótidos cíclicos (Vesin y Harbon, 1974), se cree que el cAMP es el mediador de los efectos relajantes de los agonistas β-adrenérgicos en una serie de músculos lisos (Triner y col., 1971; Anderson, 1972). Según este concepto, un agonista β-adrenérgico como el isoproterenol actúa como primer mensajero y se combina con un receptor en la superficie externa de la membrana celular (fig. 11-9). El isoproterenol mismo no ingresa a la célula, pero el complejo **agonista β-adrenérgico-receptor** activa la enzima **adenilciclasa** en la superficie interna de la membrana celular y en estrecha relación morfológica con el receptor. En presencia de magnesio (Mg^{2+}) y un nucleótido de guanina (p. ej., GTP) la adenilciclasa cataliza la conversión de ATP en cAMP en el interior de la célula.

$$\text{ATP} \xrightarrow[Mg^{2+},\ \text{GTP}]{\text{adenilciclasa}} \text{cAMP}$$

Una proteína estimuladora reguladora del nucleótido guanina o proteína G (G_S) actúa como comunicación funcional entre el complejo agonista-receptor y la unidad catalítica o activa de la enzima adenilciclasa. El cAMP actúa como un segundo mensajero, o mensajero "interno", de la respuesta obtenida por el agonista β-adrenérgico. Se ha sugerido que el incremento de cAMP a través de la activación de una enzima, la proteincinasa, y la fosforilación de proteínas conducen al ingreso de Ca^{2+} a los sitios de depósito intracelular (o sea, el retículo endoplasmático o sarcoplasmático) con la consiguien-

te disminución del Ca^{2+} sarcoplasmático libre en la región de las proteínas contráctiles (Andersson y Nilsson, 1972). La disminución del Ca^{2+} sarcoplasmático en la región de las proteínas contráctiles produce la relajación del músculo liso.

Los niveles de cAMP intracelular pueden aumentar por dos mecanismos. Uno consiste en aumentar la síntesis e implica la activación de la enzima adenilciclasa; el otro consiste en reducir la degradación. La degradación del cAMP implica la activación de una enzima, una fosfodiesterasa:

$$\text{cAMP} \xrightarrow{\text{fosfodiesterasa}} 5'\text{ AMP}$$

De esta forma los agentes que aumentan la actividad de la adenilciclasa, como el agonista β-adrenérgico isoproterenol, o los que reducen la **actividad de la fosfodiesterasa**, es decir los inhibidores de la fosfodiesterasa como la teofilina y la papaverina, pueden aumentar los niveles de cAMP y producir relajación del músculo liso.

Weiss y col. (1977) demostraron la presencia de actividad tanto de la adenilciclasa como de la fosfodiesterasa en el uréter. Estos investigadores demostraron que, en el uréter, el isoproterenol estimula la actividad de la adenilciclasa y la teofilina inhibe la actividad de la fosfodiesterasa. Se supondría que ambos agentes debieran aumentar los niveles de cAMP en su calidad de inductores de la relajación del músculo liso ureteral, el isoproterenol a través del aumento de su síntesis y la teofilina mediante la disminución de su degradación.

El papel del cAMP en la relajación del músculo liso encuentra más soporte en la demostración de que el dibutiril cAMP, que se difunde más rápidamente en la célula intacta y es menos pasible de degradación por la fosfodiesterasa que el cAMP, produce la relajación de una serie de músculos lisos, entre ellos el uréter (Takago y col, 1971; Wheeler y col., 1990).

Además de los receptores y proteínas G que estimulan la adenilciclasa y la formación de cAMP, como en la acción de los agonistas β-adrenérgicos, existen otros receptores y proteínas G que inhiben la actividad de la adenilciclasa (Londos y col., 1981). Algunos efectos de los agonistas α_2-adrenérgicos y colinérgicos muscarínicos responden al estímulo de estas **proteínas G inhibitorias (G_i)** con la consiguiente inhibición de la actividad de la adenilciclasa.

El **cGMP**, otro nucleótido cíclico, también puede ocasionar relajación del músculo liso. El cGMP es sintetizado a partir del GTP por la enzima **guanililciclasa** y degradado a 5'-GMP por una fosfodiesterasa. Se ha demostrado actividad de fosfodiesterasa capaz de degradar tanto el cAMP como el cGMP en el uréter canino y varios inhibidores tienen la capacidad de inhibir preferencialmente la degradación de uno u otro nucleótido cíclico (Weiss y col., 1981; Stief y col., 1995). Se ha demostrado que la insulina estimula la actividad fosfodiesterasa del cAMP en el uréter (Weiss y Wheeler, 1988) y que el 8 bromo-cGMP provoca la relajación de una serie de músculos lisos (Schultz y col., 1979), incluido el uréter (Cho y col., 1984).

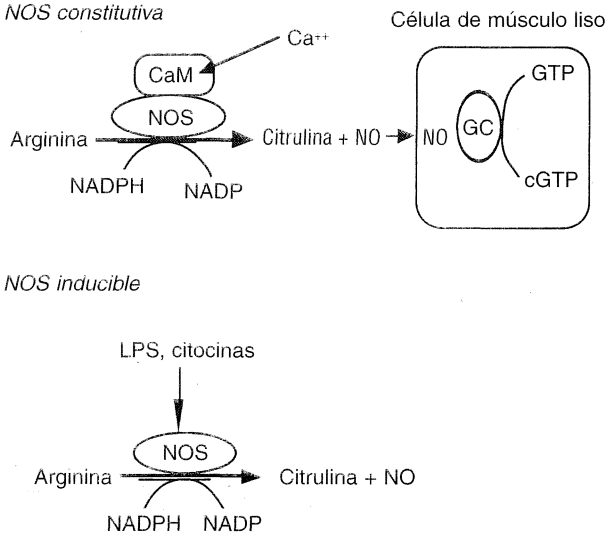


Fig. 11-10. Representación esquemática de la sintasa inducible y constitutiva del óxido nítrico (NOS). CaM, calmodulina; GC, guanililciclasa; LPS, lipopolisacárido.

Se ha demostrado que el **óxido nítrico (NO)** estimula la actividad guanililciclasa y produce relajación del músculo liso (Dokita y col., 1991, 1994). La **óxido nítrico sintasa** (NOS) convierte la L-arginina en NO y L-citrulina en una reacción que requiere NADPH. Existen tres **isoformas de NOS**. La **NOS neuronal (NOSn)** se encuentra en los tejidos neuronales y es Ca^{2+} y NADPH-dependiente (Bredt y Snyder, 1990). Se considera que la excitación neuronal produce un aumento de la concentración de Ca^{2+} en el interior de los nervios y lleva a la síntesis de NO a partir de la L-arginina. El NO liberado del nervio activa la enzima guanililciclasa en la célula muscular lisa que a su vez convierte el GTP en cGMP y produce la relajación del músculo liso (fig. 11-10). También es posible que la neurona libere un neurotransmisor aún no determinado que estimula la producción de NO en la célula muscular lisa, lo que a su vez conduce a la formación de cGMP y a la relajación del músculo liso. La **NOS endotelial (NOSe)** también es Ca^{2+} y NADPH-dependiente (Sessa, 1994). Al igual que la NOS neuronal, la NOSe produce pequeñas cantidades de NO por períodos prolongados de tiempo. Se ha identificado en el músculo liso ureteral una isoforma **NOS inducible (NOSi)** que es NADPH-dependiente pero Ca^{2+}-independiente (Smith y col., 1993).

Se ha demostrado la existencia de nervios que contienen NOS en el uréter humano (Stief y col., 1993, 1996; Goessl y col., 1995) y de NOS en la UUV del cerdo (Philips y col., 1995). La NOS se localiza junto al neuropéptido y polipéptido vasoactivo Y (NPY) en fibras nerviosas que inervan el uréter humano e incluyen el segmento intravesical (Smet y col., 1994; Iselin y col., 1997). La NOS no parece estar presente en las neuronas adrenérgicas.

Existe evidencia acerca de la intervención de la vía del NO en la relajación ureteral humana (Stief y col., 1996; Iselin y col., 1997). El SIN-1, que es el dador de NO, produce relajación de los segmentos ureterales humanos,

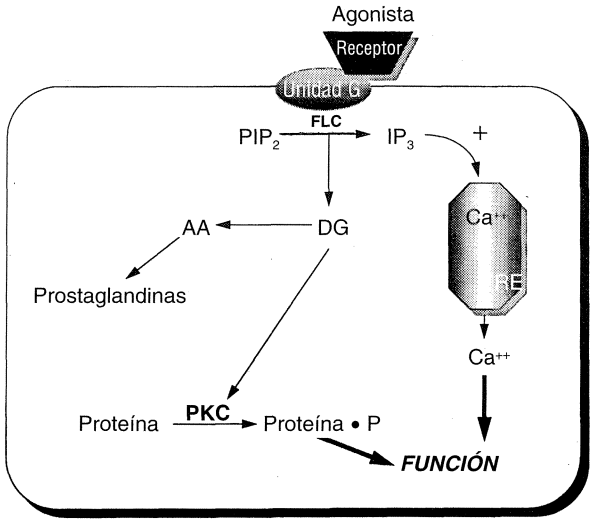


Fig. 11-11. Representación esquemática del papel del metabolismo lipídico del inositol en la función del músculo liso. El agonista se une a un receptor en la parte externa de la membrana celular. El complejo receptor-agonista activa a su vez la enzima fosfolipasa C (FLC) lo que conduce a la hidrólisis del 4,5 bifosfato de polifosfatidilinositol (PTP_2) con la formación de dos segundos mensajeros, el 1,4,5-trifosfato de inositol (IP_3) y el diacilglicerol (DG). La activación de la FLC involucra una proteína G. El IP_3 moviliza calcio de los depósitos intracelulares (es decir, del retículo endoplasmático) y da lugar a una respuesta funcional. El DG se une a la enzima proteincinasa (PKC) y origina una fosforilación proteica y la consecuente respuesta funcional. AA, ácido araquidónico; RE, retículo endoplasmático.

acción que es inhibida por el **azul de metileno, inhibidor de la guanililciclasa**. Los dadores de NO también inhiben las contracciones inducidas por agonistas en segmentos intravesicales aislados de cerdo y de ser humano, acción que se asocia con un incremento de cGMP. Además, se ha demostrado que el NO participa en la relajación no adrenérgica y no colinérgica de la UUV del cerdo (Hernández y col., 1999).

Ciertas acciones de los agonistas α_1-adrenérgicos y colinérgicos muscarínicos y de una serie de hormonas, neurotransmisores y sustancias biológicas se asocian con un incremento del Ca^{2+} intracelular y se relacionan con cambios en el **metabolismo** lipídico del inositol. Estos agonistas se unen a un receptor de la membrana celular y el complejo agonista-receptor activa a su vez la enzima **fosfolipasa C**, que **conduce a la hidrólisis del 4,5 bifosfato de polifosfatidilinositol con la formación de dos segundos mensajeros, IP_3 y DG** (Berridge, 1984) (fig. 11-11). La activación de la fosfolipasa C requiere una proteína G. El IP_3 moviliza el Ca^{2+} de los depósitos intracelulares (es decir del retículo endoplasmático o sarcoplasmático) e inicia una cascada de acontecimientos a través de la rama calmodulina del sistema de mensajeros del Ca^{2+}. Se presume que en los músculos lisos el IP_3 intervendría en la generación de respuestas contráctiles breves o en la fase inicial de respuestas más sostenidas (Park y Rasmussen, 1985).

El otro segundo mensajero, el DG, se une a la enzima **PKC**, utiliza su traslocación a la membrana celular y, mediante la reducción de la concentración del Ca^{2+} requerido para la activación de la PKC, produce un aumento en la actividad de esta enzima. Las acciones de PKC y DG involucran la fosforilación de proteínas (Nishizuka, 1984). Se considera que la rama PKC del sistema mensajero del Ca^{2+} es responsable de la fase sostenida de la respuesta contráctil en el músculo liso (Park y Rasmussen, 1985) y que responde a modificaciones hormonalmente inducidas en la concentración de Ca^{2+} intracelular. La PKC se ha visto implicada en actividad contráctil independiente del Ca^{2+} en el músculo liso (Yoshimura y Yamaguchi, 1997). Se han identificado numerosas isoformas de PKC. La actividad funcional y la especificidad de función de estas isoformas serían básicamente determinadas por el estado de fosforilación de la isoenzima y su localización subcelular (Dempsey y col., 2000).

El DG activa también la enzima fosfolipasa A, que sirve de fuente de ácido araquidónico, el sustrato para la síntesis de las prostaglandinas (Mahadevappa y Holub, 1983). El ácido araquidónico puede a su vez estimular la actividad de la guanililciclasa con la formación subsiguiente de cGMP (Berridge, 1984) y este mecanismo explicaría el incremento Ca^{2+}-dependiente de los niveles de cGMP asociados con contracciones inducidas por agonistas muscarínicos colinérgicos y α_1-adrenérgicos en el músculo liso. El aumento de los niveles de cGMP observado no precede al inicio de las contracciones inducidas por estos agonistas, sino que es posterior a éste.

De esta manera un grupo de segundos mensajeros interviene en la transducción de la señal que se inicia cuando un agonista se une a un receptor específico en la membrana celular del músculo liso. Este proceso de **transducción de señales** produce en última instancia la respuesta funcional al agonista.

PROPIEDADES MECÁNICAS

Las características mecánicas del músculo se determinan por lo general mediante la definición de las relaciones fuerza-longitud y fuerza-velocidad. Las mediciones isométricas de fuerza-longitud dependen del número de enlaces o uniones entre las proteínas contráctiles actina y miosina que se activan en el transcurso de la contracción. Las relaciones fuerza-velocidad dependen del ritmo de formación y degradación de los enlaces entre las proteínas contráctiles. Las intervenciones pueden afectar las relaciones fuerza-velocidad y afecta o no las relaciones fuerza-longitud. Junto con estos métodos de determinación de las propiedades mecánicas del uréter se efectúan otros estudios sobre las relaciones presión-longitud-diámetro, facilitados por la naturaleza bidimensional del uréter.

Relaciones fuerza-longitud

Las relaciones fuerza-longitud expresan la relación entre la fuerza desarrollada por el músculo cuando es estimulado en condiciones isométricas y la longitud de reposo del músculo en el momento de la estimulación. Con el estiramiento del uréter (elongación muscular) la fuerza de reposo (o sea la tensión que existe cuan-

do el músculo no es estimulado) aumenta a un ritmo progresivo (Weiss y col., 1972). La fuerza desarrollada durante la contracción isométrica también aumenta con la elongación hasta llegar a una longitud en la que se alcanza la fuerza contráctil máxima. Con una elongación aún mayor la fuerza desarrollada disminuye (Weiss y col., 1972; Thulesius y col., 1989). Con esta longitud el uréter se encuentra sobreextendido, o más allá del pico de su curva de fuerza-longitud. La tensión de reposo ureteral es alta con la longitud en la que se desarrolla la fuerza contráctil máxima.

Debido a que el uréter es una estructura visceral elástica (Weiss y col., 1972) **las fuerzas de reposo o contráctil desarrolladas a una longitud determinada dependen de la dirección en la que se produce el cambio de longitud y de la frecuencia del cambio de longitud** (Weiss y col., 1972; Vereecken y col., 1973). **Este fenómeno es denominado *histeresis***; en el caso del uréter a una determinada longitud, la fuerza de reposo es menor y la fuerza contráctil es mayor cuando el uréter puede acortarse que cuando es estirado (fig. 11-12).

Cuando el uréter es estirado, aumenta la fuerza de reposo. Si la longitud se mantiene constante en su nueva dimensión posestiramiento, se suceden cambios que producen una disminución de la fuerza de reposo, o relajación de tensión (fig. 11-13) (Weiss y col., 1972). Dentro de ciertos límites, cuando el uréter es estirado a una longitud más allá del pico de la curva de fuerza-longitud, es decir, cuando el uréter es estirado hasta una longitud en la que declina la fuerza contráctil frente al aumento de la longitud muscular, el grado de relajación de tensión puede ser de tal magnitud que, en un período determinado de tiempo, la fuerza desarrollada no declina más, aun cuando se mantenga constante el aumento de longitud (Weiss y col., 1972). Por lo tanto, la **relajación de tensión** puede ser considerada como un mecanismo compensatorio de una estructura viscoelástica frente al estiramiento.

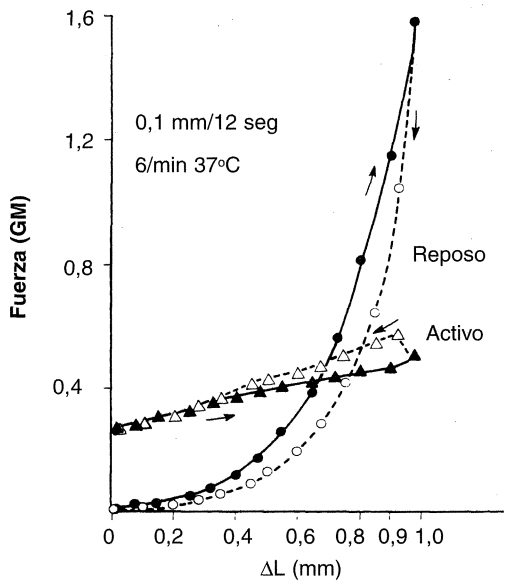


Fig. 11-12. Histéresis. Fuerzas de reposo y contráctil (activa) en uréter de gato durante el alargamiento y el acortamiento muscular. La fuerza se representa sobre la ordenada; el cambio de longitud (δL) sobre la abscisa. Los *símbolos sólidos* y los *trazos sólidos* representan datos obtenidos durante la elongación muscular. Los *símbolos abiertos* y las *líneas interrumpidas* muestran datos obtenidos durante el acortamiento muscular. Los *círculos* ilustran la fuerza de reposo y los *triángulos* representan la fuerza activa o contráctil. La longitud y la dirección del cambio de longitud influyen en las fuerzas de reposo y contráctil. (De Weiss RM, Bassett AL, Hoffman BF: Dynamic length-tension curves of cat ureter. Am J Physiol 1972;222:388.)

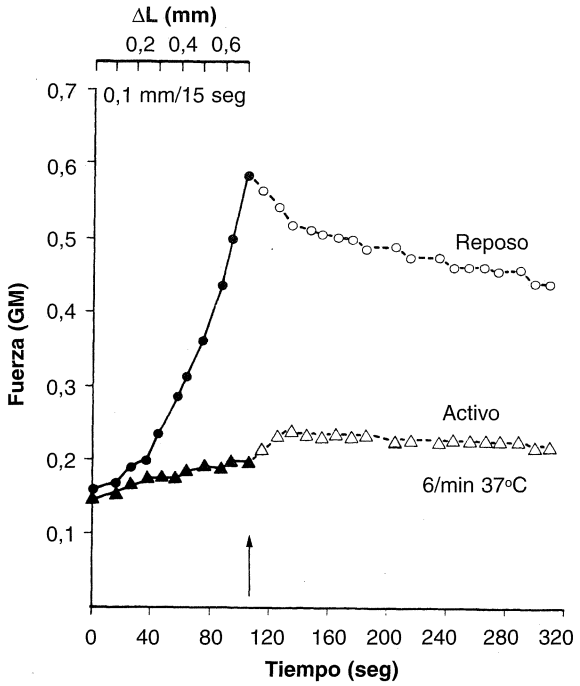


Fig. 11-13. Relajación de tensión. Las fuerzas de reposo y contráctil (activa) en uréter de gato están representadas sobre la ordenada, el tiempo desde el inicio del estiramiento se representa sobre la abscisa inferior y el cambio de longitud (δL) se ilustra en la abscisa del extremo superior izquierdo. El músculo es estirado hasta un punto determinado y luego sostenido en una longitud fija. Los *símbolos sólidos* y los *trazos sólidos* representan datos obtenidos durante el alargamiento muscular; los *símbolos abiertos* y los *trazos interrumpidos* muestran datos obtenidos después que ha cesado el estiramiento (*flecha*) y que el músculo es mantenido en una longitud constante. La fuerza de reposo disminuye cuando el músculo es mantenido en una longitud constante después de un estiramiento (relajación de tensión). La fuerza contráctil (activa) aumenta durante este período de tiempo. (De Weiss RM, Bassett AL, Hoffman BF: Dynamic length-tension curves of cat ureter. Am J Physiol 1972:222:388.)

Relaciones fuerza-velocidad

Las curvas de fuerza-velocidad ilustran la relación entre la carga y la velocidad del acortamiento. Según la ecuación de Hill para el acortamiento muscular una curva típica de fuerza-velocidad tiene una configuración hiperbólica (fig. 11-14) (Hill, 1938). **A partir de la curva de fuerza-velocidad es posible extrapolar la velocidad máxima de acortamiento ($V_{máx}$), que representa la velocidad de acortamiento a carga cero (es decir, en condiciones isotónicas).** La $V_{máx}$ se determina por el nivel en que la curva de fuerza-velocidad cruza la ordena-

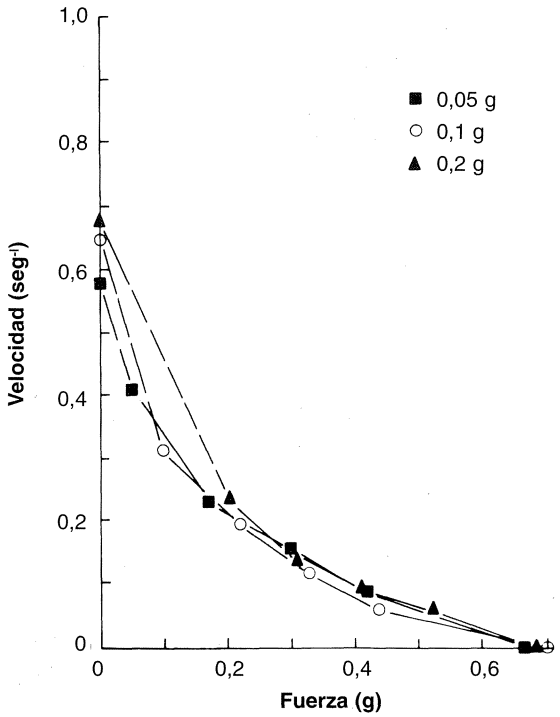


Fig. 11-14. Relación fuerza-velocidad en el uréter de cobayo. Las muestras fueron estiradas con tres precargas diferentes (0,05, 0,1 y 0,2 g). La velocidad de acortamiento sobre la ordenada es diagramada como una función de la carga total levantada en la abscisa. La $V_{máx}$ se obtiene extrapolando las curvas experimentales al cortar la ordenada. La fuerza isométrica está dada por los puntos en que la velocidad iguala cero. (De Biancani P, Onyski JH, Zabinski MP, Weiss RM: Force-velocity relationships of the pig ureter. J Urol 1984;131:988. Copyright de Williams & Wilkins, 1984.)

da. Los valores de $V_{máx}$ en el uréter se sitúan en el rango de 0,5 a 0,7 longitudes por segundo (Biancani y col., 1984). La curva de fuerza-velocidad corta la abscisa en el acortamiento cero, o sea, en condiciones isométricas en las que la carga es elevada. El acortamiento depende de la carga total levantada y el uréter se acorta en menor medida con cargas más pesadas. En condiciones cercanas a las de la carga cero, esto es, condiciones de acortamiento libre (condiciones isotónicas) el uréter del cobayo se acorta un 25 a 30% de su longitud inicial (Biancani y col., 1984).

Relaciones presión-longitud-diámetro

Las fibras musculares urteterales se disponen de acuerdo con una configuración longitudinal, circunferencial y espiralada (Tanagho, 1971), motivo por el cual las deformaciones longitudinales y diametrales del uréter se encuentran interrelacionadas. La realización de estudios simultáneos sobre modificaciones en la longitud y el diámetro como respuesta a una carga de presión intraluminal constituye otro medio que permite determinar las propiedades mecánicas de una estructura tubular. Después de aplicar una presión intraluminal el uréter aumenta su longitud y diámetro en un proceso conocido como *reptación* (el uréter repta) (Biancani y col., 1973). La deformación que se produce en respuesta a una determinada carga de presión intraluminal es mayor in vitro que in vivo; esta diferencia desaparece parcialmente cuando la preparación in vivo se efectúa con reserpina para eliminar las influencias adrenérgicas (fig. 11-15). Este dato avala el papel del sistema nervioso adrenérgico en el control de la función ureteral.

PAPEL DEL SISTEMA NERVIOSO EN LA FUNCIÓN URETERAL

Algunos músculos lisos tienen inervación específica para cada fibra muscular lisa, mientras que otros músculos lisos, de tipo sincitial, carecen de uniones neuromusculares discretas y dependen de la liberación difusa del transmisor desde un paquete nervioso y de la consiguiente diseminación de la excitación de una célula muscular a otra (Burnstock, 1970). El uréter es un músculo liso de tipo sincitial sin uniones neuromusculares discretas (Burnstock, 1970).

La peristalsis urinaria parece producirse sin necesidad de inervación como lo demuestra su persistencia después de un trasplante (O'Conor y Dawson-Edwards, 1959) o una desnervación (Wharton, 1932), la actividad espontánea de segmentos ureterales aislados in vitro (Finberg y Peart, 1970) y la persistencia de la peristalsis anterógrada normal después de revertir un segmento de uréter in situ (Melick y col., 1961). Sin embargo, el análisis de los datos bibliográficos indica con claridad que el sistema nervioso desempeña por lo menos un papel modulador en la peristalsis ureteral. Morita y col. (1987) han brindado evidencia sobre la influencia del sistema nervioso autónomo en el transporte de orina a través del uréter por

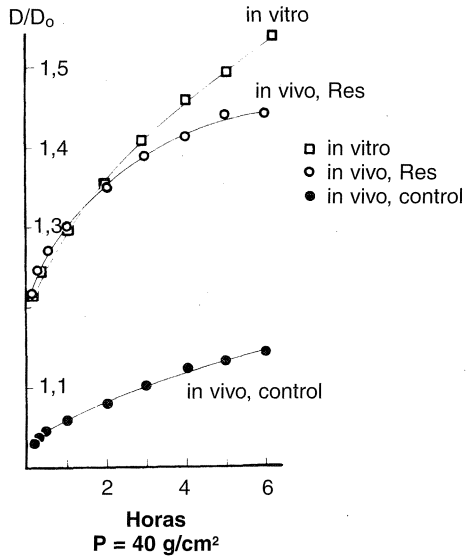


Fig. 11-15. Relaciones presión-diámetro. Se aplica una carga de presión (p) intraluminal de 40 g/cm² a uréteres de conejo y se mide el cambio del diámetro (D/D_0) como una función de tiempo. Los *cuadrados* representan datos obtenidos de uréteres in vitro. Los *círculos llenos* ilustran datos obtenidos in vivo. Los *círculos vacíos* muestran datos obtenidos in vivo de animales previamente tratados con reserpina. D_0, diámetro inicial; D, diámetro durante la deformación.

medio de su acción sobre la fecuencia peristáltica y sobre el volumen del bolo urinario. Se efectuaron estudios con fluorescencia de catecolaminas y liberación de acetilcolina (ACh) que indican que el uréter humano contiene neuronas simpáticas (con noradrenalina) y parasimpáticas (con ACh) (Duarte-Escalante y col., 1969; DelTacca, 1978).

Sistema nervioso parasimpático

Aunque el papel del sistema nervioso parasimpático en el control de la peristalsis ureteral no ha sido bien definido, se ha demostrado la presencia de receptores colinérgicos muscarínicos en el uréter (Latifpour y col., 1989, 1990; Hernández y col., 1993), así como de fibras nerviosas positivas para acetilcolinesterasa en el uréter equino (Prieto y col., 1994). Además, se ha demostrado que la **ACh** es liberada de los uréteres aislados de cobayo, conejo y ser humano en respuesta a un campo eléctrico de estimulación (DelTacca, 1978) y esta liberación es inhibida por el tóxico nervioso tetrodotoxina. Estos datos sugieren pero no prueban que el sistema nervioso parasimpático desempeña por lo menos un papel modulador en el control de la actividad ureteral.

El agonista colinérgico prototipo es la ACh, que actúa como neurotransmisor en 1) las uniones neuromusculares de los nervios motores somáticos (sitios nicotínicos), 2) la uniones neuroefectoras preganglionares parasimpáticas y simpáticas (sitios nicotínicos) y 3) los sitios neuroefectores parasimpáticos posganglionares (sitios muscarínicos). La síntesis de ACh implica

$$\text{AcetilCoA} + \text{colina} \xrightarrow[\text{acetiltransferasa}]{\text{colina}} \text{ACh}$$

donde CoA es coenzima A. La ACh se encuentra almacenada en el interior de vesículas dentro de la terminal sináptica; su liberación depende del ingreso de Ca^{2+} en la terminal, que así produciría la fusión de las vesículas con la membrana terminal presináptica y la expulsión de la ACh hacia el espacio sináptico. A continuación la **ACh** es **hidrolizada por la acetilcolinesterasa**. Los efectos muscarínicos de los agonistas colinérgicos pueden ser bloqueados por atropina. Los efectos de los agonistas nicotínicos pueden ser bloqueados por agentes bloqueantes ganglionares no despolarizantes o por concentraciones altas del mismo agonista nicotínico y ocasionar un bloqueo ganglionar por desensibilización de los sitios receptores tras un período inicial de estimulación ganglionar.

Agonistas colinérgicos

Se ha observado que en general los agonistas colinérgicos como ACh, metacolina (mecolil), carbamilcolina (carbacol) y betanecol (Urecholine®) tienen un efecto excitatorio sobre la función ureteral y de la pelvis renal que incrementa la frecuencia y la fuerza de las contracciones (Vereecken, 1973; Longrigg, 1974; Rose y Gillenwater, 1974; Morita y col., 1986, 1987; Maggi y Giuliani, 1992; Hernández y col., 1993; Priet y col., 1994). Se ha constatado que la ACh además aumenta la duración del potencial de acción ureteral en el cobayo y en la rata (Prosser y col., 1955; Ichikawa e Ikeda, 1960). Los efectos excitatorios de los agonistas colinérgicos pueden relacionarse con una liberación indirecta de catecolaminas –hipótesis reforzada por el hallazgo de que los efectos excitatorios del betanecol pueden bloquearse mediante el agente bloqueante α-adrenérgico fentolamina (Rose y Gillenwater, 1974) y de que el aumento de frecuencia en la peristalsis ureteral canina inducida por ACh puede ser bloqueada por la suprarrenalectomía (Labay y col., 1968) o con un efecto directo sobre los receptores muscarínicos (Vereecken, 1973; Hernández y col., 1993).

Los agonistas nicotínicos como nicotina, tetrametilamonio y dimetilfenilpiperazina producen un estímulo inicial de los receptores nicotínicos que es seguido por la desensibilización de los sitios receptores; los receptores no responden a los agonistas nicotínicos ni a la ACh endógena, con el resultante bloqueo de la transmisión. Previsiblemente la nicotina ha mostrado actuar sobre el uréter con efectos excitatorios (Boyarsky y col.,1968), bifásicos (Satani, 1919; Labay y Boyarsky, 1967) o inhibitorios (Prosser y col., 1955; Vereecken, 1973) que pueden ser dependientes de las dosis.

Anticolinesterasas

Las anticolinesterasas evitan la hidrólisis de la ACh por las colinesterasas y prolongan de este modo la duración y la intensidad del efecto de la ACh tanto en los sitios receptores muscarínicos como en los nicotínicos. La administración prolongada de dosis altas puede ocasionar el bloqueo desensibilizante de los sitios nicotínicos. Los efectos de las anticolinesterasas, como la **fisostigmina** y la **neostigmina**, se equiparan a los efectos excitarios de la ACh y de otros agentes parasimpaticomiméticos sobre el uréter (Satani, 1919; Vereecken, 1973).

Agentes bloqueantes parasimpáticos

La **atropina** es un agonista competitivo de los efectos muscarínicos de la Ach. Los efectos inhibitorios de la atropina pueden ser precedidos por un efecto estimulante transitorio sobre los receptores muscarínicos. Aunque se ha demostrado que la atropina inhibe los efectos excitatorios de los agentes parasimpaticomiméticos (Vereecken, 1973; Longrigg, 1974) y de la fisostigmina (Macht, 1916a) en diversos preparados ureterales y calicinales, la mayor parte de los estudios ha establecido que la atropina misma tiene escaso efecto directo sobre la actividad ureteral en varias especies (Gibbs, 1929; Gould y col., 1955; Butcher y col., 1957; Washizu, 1967; Vereecken, 1973; Reid y col., 1976), incluida la humana. Si bien es cierto que se ha observado la inhibición de la actividad ureteral por acción de la atropina, sus efectos son por lo general mínimos y poco duraderos (Ross y col., 1967), por lo que existe escaso fundamento para su utilización en el tratamiento del cólico ureteral.

Los informes acerca de los efectos directos sobre la actividad ureteral de otros dos agentes bloqueantes para-

simpáticos, la metantelina (Banthine®) y la propantelina (Pro-Banthine®) también han sido dudosos (Draper y Zorgniotti, 1954; Kiil, 1957; Reid y col., 1976).

Sistema nervioso simpático

El sistema nervioso simpático parece modular la actividad ureteral como lo demuestra la presencia de receptores adrenérgicos en el uréter (Latifpour y col., 1989, 1990), la identificación de neuronas catecolaminérgicas en el uréter mediante el uso de la tirosina hidroxilasa como marcador (Edyvane y col., 1994) y la demostración de liberación de catecolaminas por el uréter (Weiss y col., 1978) y los cálices renales (Longrigg, 1975) en respuesta a la estimulación por un campo eléctrico.

El uréter contiene receptores excitatorios β-adrenérgicos e inhibitorios β-adrenérgicos (McLeod y col., 1973; Rose y Gillenwater, 1974; Weiss y col., 1978) que se han evidenciado mediante técnicas de unión a receptores (Latifpour y col., 1989, 1990). La **noradrenalina** es primariamente un **agonista α-adrenérgico** (aunque también puede estimular receptores β-adrenérgicos) que aumenta la fuerza de las contracciones ureterales inducidas por electricidad (Weiss y col., 1978). Administrada en presencia del **agente bloqueante α-adrenérgico fentolamina** (Regitina®), la noradrenalina reduce la fuerza de las contracciones ureterales (Weiss y col., 1978). Se produce una reversión similar de la acción en el uréter in vivo (McLeod y col., 1973) que puede explicarse por la acción primaria que ejerce la noradrenalina sobre los receptores β-adrenérgicos inhibitorios cuando se encuentran bloqueados los receptores excitatorios α-adrenérgicos. El **propranolol** (Inderal®), un **antagonista β-adrenérgico**, potencia el aumento de la fuerza contráctil inducida por la noradrenalina (Weiss y col., 1978). Esto puede explicarse por la acción más exclusiva que ejercería la noradrenalina sobre los receptores β-adrenérgicos cuando se encuentran bloqueados los receptores inhibitorios α-adrenérgicos. Además, el **agonista β-adrenérgico isoproterenol** deprime la contractilidad (Weiss y col., 1978). Estos datos revelan la existencia de **receptores excitatorios α-adrenérgicos e inhibitorios α-adrenérgicos en el uréter** y concuerdan con las observaciones realizadas por McLeod y col. (1973) y por Rose y Gillenwater (1974) sobre uréteres in vivo.

Otros factores que avalan la presencia de receptores excitatorios α-adrenérgicos e inhibitorios β-adrenérgicos en el uréter incluyen la evidencia de actividad de adenilciclasa en el uréter (Weiss y col., 1977; Wheeler y col., 1986) y el hallazgo de que los uréteres de conejos deplecionados de catecolaminas mediante la administración de reserpina sufren mayor grado de deformación ante una presión intraluminal determinada que la que hubiera resultado de aplicar idéntica carga de presión a uréteres de animales normales, no tratados con reserpina (véase fig. 11-15) (Weiss y col., 1974). Finalmente, se ha comprobado que la estimulación eléctrica con estímulos de alta intensidad, alta frecuencia y corta duración produce liberación de neurotransmisores probablemente desde el tejido neural intrínseco de la pared del uréter (Weiss y col., 1978) y del cáliz renal (Longrigg, 1975).

Agonistas adrenérgicos

La **noradrenalina** es el mediador químico responsable de la transmisión adrenérgica y es **sintetizado** en las neuronas **a partir de la tirosina**. Después de su liberación desde la terminal nerviosa una parte de la noradrenalina se une con los receptores ubicados en el órgano efector y origina una respuesta fisiológica. La mayor proporción de noradrenalina es captada en forma activa (recaptación o captación neuronal) dentro de la neurona. La **recaptación neuronal** regula la duración en que la noradrenalina permanece en contacto con el tejido inervado y regulan de este modo la magnitud y la duración de la respuesta inducida por catecolaminas. Agentes como la cocaína y la imipramina (Tofranil®) inhiben la recaptación neuronal y potencian la respuesta fisiológica a la noradrenalina. Las enzimas **monoaminoxidasa y catecol-o-metiltransferasa** proveen las **vías de degradación de la noradrenalina**.

De acuerdo con el consenso general, los agentes que activan principalmente los receptores α-adrenérgicos, como noradrenalina y fenilefrina, tienden a estimular la actividad del uréter y de la pelvis renal (McLeod y col., 1973; Vereecken, 1973; Hannappel y Golenhofen, 1974; Rose y Gillenwater, 1974, Hernández y col., 1992; Rivera y col., 1992) y los agentes que activan principalmente los receptores β-adrenérgicos, como isoproterenol y orciprenalina, tienden a inhibir la actividad del uréter y de la pelvis renal (Finberg y Peart, 1970; Ancill y col., 1972; McLeod y col., 1973; Vereecken, 1973; Hannappel y Colenhofen, 1974; Rose y Gillenwater, 1974; Weiss y col., 1978; Hernández y col., 1992; Rivera y col., 1992). Los subtipos β-adrenérgicos implicados en la relajación ureteral son específicos de especie (Tomiyama y col., 1998). La tiramina, cuyos efectos agonistas adrenérgicos se deben sobre todo a la liberación de noradrenalina de las terminales adrenérgicas, también tiene un efecto estimulante en el tracto urinario superior (Boyarsky y Labay, 1969; Finberg y Peart, 1970; Longrigg, 1974). Los efectos estimulantes de la cocaína sobre la actividad ureteral (Boyarsky y Labay, 1969) pueden explicarse por el bloqueo de la recaptación de noradrenalina en las terminales nerviosas adrenérgicas, con el consiguiente aumento de la magnitud y de la duración del efecto de la noradrenalina.

Antagonistas adrenérgicos

Los antagonistas α-adrenérgicos **fentolamina** y **fenoxibenzamina** (Dibenzyline®) han mostrado inhibir los efectos estimulantes de la noradrenalina y de otros agonistas α-adrenérgicos en una serie de preparados (Finberg y Peart, 1970; Gosling y Waas, 1971; McLeod y col., 1973; Vereecken, 1973; Hannappel y Golenhofen, 1974; Longrigg, 1974; Rose y Gillenwater, 1974; Weiss y col., 1978; Hernández y col., 1992). El **antagonista β-adrenérgico propranolol** ha mostrado bloquear o atenuar los efectos inhibitorios de los **agonistas β-adrenérgicos**, como el **isoproterenol**, en una variedad de preparados (McLeod y col., 1973; Vereecken, 1973; Longrigg, 1974; Rose y Gillenwater, 1974; Weiss y col., 1978).

Agentes peptidérgicos en el control de la función ureteral

Las taquicininas y el péptido genéticamente relacionado con la calcitonina (PGRC) son neurotransmisores liberados en las terminaciones periféricas de los nervios sensitivos (Maggi, 1995). **Las taquicininas estimulan la actividad contráctil mientras que el PGRC la inhibe. En el uréter se localizan nervios sensitivos sensibles a la capsaicina** (Maggi y col., 1986; Maggi y Meli, 1988; Dray y col., 1989) que contienen taquicininas, sustancia P, neurocinina A y neuropéptido K (Hua y col., 1985; Sann y col., 1992; Tamaki y col., 1992). La capsaicina en dosis bajas inhibe la actividad ureteral debido probablemente a la liberación de PGRC, pero en dosis altas aumenta la actividad ureteral tal vez por la liberación de taquicininas, neurocinina A, neuropéptido K y sustancia P (Hua y Lundberg, 1986). Los efectos excitatorios de las taquicininas son más notorios en la pelvis renal que en el uréter y los efectos inhibitorios del PGRC son más evidentes en el uréter que en la pelvis renal (Maggi y col., 1992b). Los efectos excitatorios de las taquicininas implican la excitación de receptores NK-2 en el uréter del ser humano y del cobayo y en la pelvis renal del cobayo (Patacchini y col., 1998). Las acciones inhibitorias del neurotransmisor PGRC, un neuropéptido 37-aminoácido residual, sobre el uréter, involucrarían múltiples mecanismos (Maggi y Giuliani, 1991; Maggi y col., 1994b). El PGRC produce la apertura de los canales del K^+ sensibles al ATP y de este modo da lugar a una hiperpolarización de la membrana con el consiguiente bloqueo de los canales del Ca^{2+} sensibles al voltaje que intervienen en la generación del potencial de acción ureteral y de la contracción ureteral (Maggi y col., 1994c; Saticioli y Maggi, 1994; Meini y col., 1995). La relajación ureteral inducida por PGRC también puede ser efecto de la estimulación de la actividad de la adenilciclasa y el consiguiente aumento de cAMP (Santicioli y col., 1995b). La acción del PGRC sobre el uréter puede ser regulada por una endopeptidasa capaz de degradar el PGRC liberado a partir de los nervios sensitivos (Maggi y Giuliani, 1994).

Se realizaron estudios histoquímicos que muestran que las taquicininas y el PGRC se localizan en los mismos nervios en el uréter (Hua y col., 1987). Asimismo, existen en el uréter neuronas peptidérgicas que contienen NPY y **polipéptido vasoactivo** (Allen y col., 1990; Edyvane y col., 1992; Prieto y col., 1997). Edyvane y col. (1994) han brindado evidencia sobre la existencia de por lo menos cuatro, y quizá hasta seis, diferentes poblaciones inmunohistoquímicas de fibras nerviosas en el uréter humano. Los tipos predominantes incluyen nervios noradrenérgicos que contienen NPY, neuronas con NPY y polipéptido vasoactivo, neuronas con sustancia P y PGRC y neuronas con PGRC. El NPY potencia los efectos excitatorios de la noradrenalina sobre el uréter (Prieto y col., 1997). Se observaron asimismo coexistencias raras entre PGRC y polipéptido vasoactivo, entre PGRC y NPY y entre PGRC y tirosina hidroxilasa, que es un marcador de las neuronas noradrenérgicas. Los investigadores demostraron la existencia de diferencias regionales en la inervación del uréter, con la evidencia de una inervación más extendida en el uréter inferior que en el uréter superior.

Con la utilización de técnicas electrofisiológicas se han identificado además dos clases de fibras aferentes mecanosensitivas en el uréter de cobayo (Cervero y Sann, 1989). Se presume que un grupo de fibras representaría receptores de tensión que responden a la peristalsis ureteral normal, mientras que el otro intervendría en la transmisión de la señal de fenómenos nocivos como la presencia de cálculos renales y el aumento de las presiones intraluminales. Ambos grupos son quimiosensibles y son estimulados por el K^+, la bradicinina y la capsaicina (Sann, 1998).

TRANSPORTE DE ORINA

Fisiología de la unión pieloureteral

Con flujos urinarios normales, la frecuencia de las contracciones en los cálices y en la pelvis renal es mayor que en el uréter superior y existe un bloqueo relativo de la actividad eléctrica en la UPU (Morita y col., 1981). Con estos flujos se llena la pelvis renal y a medida que se eleva su presión la orina se ve impulsada hacia el uréter superior, que se encuentra en principio colapsado (Griffiths y Notschaele, 1983). La presión contráctil ureteral que moviliza el bolo de orina es mayor que la presión de la pelvis renal y el hecho de que la UPU se encuentre cerrada puede ser un mecanismo protector del riñón para disipar la presión retrógrada desde el uréter. A medida que aumenta el ritmo del flujo cesa el bloqueo de la UPU y se establece una correspondencia 1:1 entre el marcapasos y las contracciones ureterales (Constantinou y Hrynczuk, 1976; Constantinou y Yamaguchi, 1981).

La obstrucción de la UPU puede originarse en áreas de estrechamiento o mecanismos de tipo valvular (Maizels y Stephens, 1980). Otras veces no existe un estrechamiento importante en la UPU y la causa de la obstrucción radica en la propagación anormal del impulso peristáltico. En estos casos existiría una obstrucción funcional de la UPU evidenciada por el hecho de que es posible pasar sin inconvenientes a través de ella un catéter de gran calibre aun hallándose alterado el transporte de orina. Murnaghan (1958) relacionó la anormalidad funcional con una alteración en la configuración de los haces musculares a nivel de la UPU y Foote y col. (1970) observaron una disminución en la musculatura de la UPU. En un estudio sobre obstrucciones severas de la UPU realizado con microscopia electrónica, Hanna (1978) observó anormalidades en la musculatura de la pelvis renal e interrupción de las relaciones intercelulares en la UPU misma. Gosling y Dixon (1978) también observaron anormalidades histológicas en la pelvis renal dilatada pero no pudieron confirmar las alteraciones de las relaciones intercelulares en la UPU. Se ha descrito un aumento de colágeno en la región de la UPU con obstrucción (Murakumo y col., 1997) y se ha sugerido que las diferencias halladas entre los tipos I y III de colágeno en la región de la UPU obstruida pueden relacionarse con la edad (Yoon y col., 1998). Estudios efectuados sobre muestras de UPU con obstrucción han demostrado también una dis-

minución de fibras nerviosas y de expresión de mRNA del factor de crecimiento nervioso en comparación con muestras control (Wang y col., 1995; Murakumo y col., 1997). La existencia de un vaso o de una adherencia fibrosa que atraviesan la UPU puede potenciar el grado de dilatación en cualquiera de las formas de obstrucción.

Las diferencias en los hallazgos comunicados en este conjunto de casos sugieren un espectro histopatológico que recibe la denominación de *obstrucciones de la UPU*. Es posible que en algunos casos la interrupción de la propagación de la actividad peristáltica de célula a célula ocasione una alteración en el transporte de orina a través de la UPU.

Deben tomarse en cuenta los ingresos y los egresos cuando se intenta predecir si se producirá una dilatación o no; los efectos de la diuresis y de la obstrucción serían complementarios y aditivos en el desarrollo de la dilatación de la pelvis renal y de los cálices. Algunas UPU pueden manejar el flujo de orina independientemente del volumen de la diuresis, otras se dilatan aun con flujos muy bajos y otro grupo puede manejar flujos bajos pero se dilata masivamente con flujos altos (fig. 11-16).

Propulsión del bolo urinario

Los aspectos teóricos de la mecánica del transporte urinario en el uréter han sido descritos detalladamente por Griffiths y Notschaele (1983) y se encuentran representados en la figura 11-17. Con velocidades normales de flujo se produce un ascenso de la presión de la pelvis

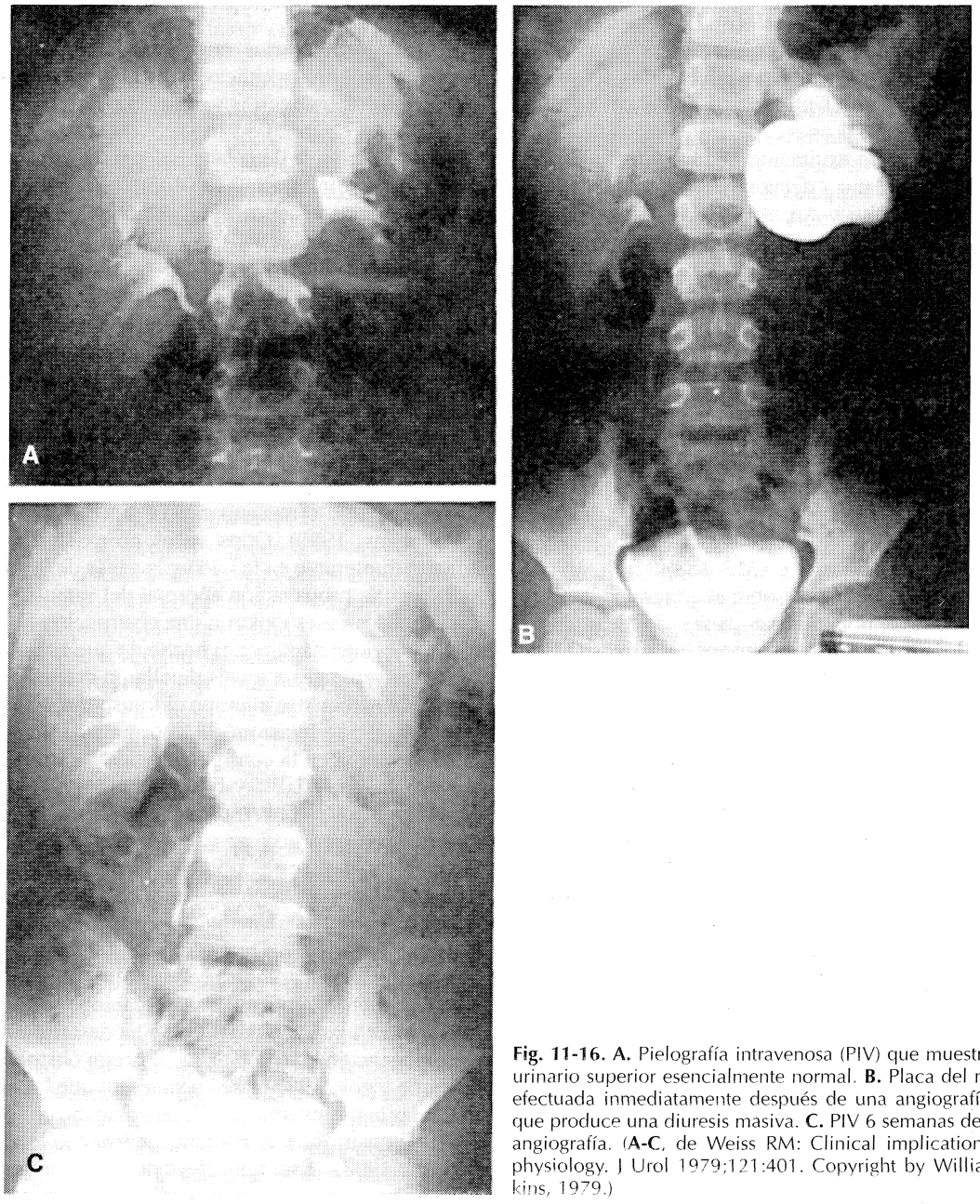


Fig. 11-16. A. Pielografía intravenosa (PIV) que muestra un tracto urinario superior esencialmente normal. **B.** Placa del mismo niño efectuada inmediatamente después de una angiografía cardíaca, que produce una diuresis masiva. **C.** PIV 6 semanas después de la angiografía. (**A-C**, de Weiss RM: Clinical implications of ureter physiology. J Urol 1979;121:401. Copyright by Williams & Wilkins, 1979.)

renal a medida que ésta se va llenando y la orina es impulsada hacia el uréter superior, que al principio se encuentra colapsado. La onda de contracción se origina en la porción más proximal del uréter y moviliza la orina que se encuentra en esa ubicación hacia las porciones distales. La orina que había ingresado previamente al uréter es transformada en un bolo. Para impulsar adecuadamente el bolo de orina la onda de contracción debe coaptar por completo las paredes ureterales (Woodburne y Lapides, 1972; Griffiths y Notschaele, 1983), y la presión generada por esta onda de contracción provee el componente primario de lo que se registra durante las mediciones de presión intraluminal. El bolo impulsado al frente de la onda de contracción se ubica casi por completo en una parte pasiva, no contráctil del uréter (Fung, 1971; Weinberg, 1974). La **presión ureteral de base o de reposo** es de alrededor de **0 a 5 cm de H_2O** y se superponen **contracciones ureterales de 20 a 80 cm de H_2O a una frecuencia de dos a seis veces por minuto** (Kiil, 1957; Ross y col., 1972). La orina atraviesa la UUV para ingresar en la vejiga; cuando funciona correctamente, la UUV asegura un transporte unidireccional de la orina. El bolo es forzado hacia la vejiga por el avance de la onda de contracción que luego se disipa en la UUV.

Como toda estructura tubular, el uréter puede transportar una cantidad fija máxima de líquido por unidad de tiempo. Cuando los flujos son normales y permiten por ende la formación de un bolo urinario, la cantidad de orina transportada por unidad de tiempo es significativamente menor que la capacidad máxima de transporte del uréter. Cuando los flujos son muy altos, como en el caso de los estudios de perfusión convencionales (Whitaker, 1973), las paredes ureterales no coaptan y se moviliza una columna continua de líquido en lugar de una serie de bolos.

Cuando el transporte se torna inadecuado se produce estasis urinaria con la consiguiente dilatación ureteral. **El transporte inadecuado puede ser consecuencia de un aumento de ingreso de líquido en el uréter por unidad de tiempo o de una disminución del líquido que egresa del uréter por unidad de tiempo**. Deben tomarse en cuenta tanto el ingreso como el egreso para poder predecir si se producirá o no una dilatación ureteral. Por ejemplo, un pequeño grado de obstrucción del flujo de egreso ocasionará mayor dilatación con ritmos de flujo altos que con ritmos de flujo bajos. Aun un uréter normal sin obstrucción provocará trastornos en el transporte de orina si el ritmo del flujo es lo suficientemente alto.

Los cambios dimensionales ureterales que se producen en los estados patológicos pueden por sí mismos ocasionar un transporte deficiente de orina, aunque no se haya modificado la fuerza contráctil de las fibras individuales. La ecuación de Laplace expresa la relación entre las variables que afectan la presión intraluminal:

$$\text{Presión} = \frac{\text{tensión} \times \text{espesor de la pared}}{\text{radio}}$$

Un aumento del diámetro ureteral puede dar lugar a una disminución de la presión intraluminal y ocasionar un transporte deficiente de orina. Estos cambios dimensionales pueden teóricamente ser deletéreos (Griffiths, 1983). Otro factor de potencial incidencia consiste en las características histológicas del uréter dilatado, según descripciones que evidencian la existencia de diferentes cantidades de colágeno de tipo 1 y tipo 3 en megauréteres con obstrucción primaria y reflujo (Lee y col., 1998).

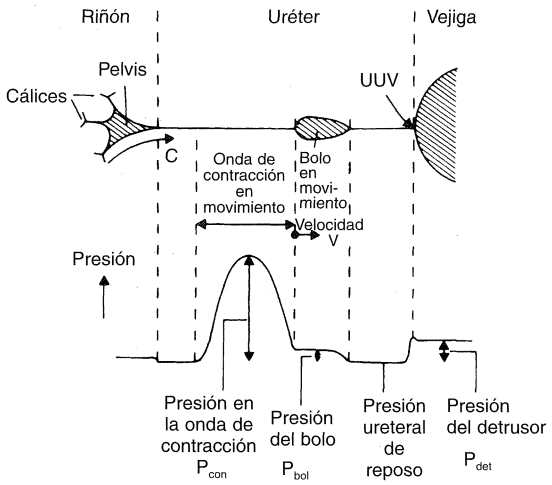


Fig. 11-17. Representación esquemática de un bolo ureteral que se desplaza desde la pelvis renal hacia la vejiga. La flecha C indica la dirección de transporte del bolo. En el trazado inferior se representa la distribución de presiones en el interior del tracto urinario. UUV, unión ureterovesical. (De Griffiths DJ, Notschaele C: The mechanics of urine transporte in the upper urinary tract. Neurourol Urodyn 1983;2:155.)

Efectos de la diuresis sobre la función ureteral

Cuando aumenta el ritmo del flujo urinario la respuesta inicial del uréter consiste en un incremento de la frecuencia peristáltica. Una vez alcanzada la frecuencia máxima los incrementos ulteriores en el transporte de orina se producen por aumentos del volumen del bolo (Morales y col., 1952; Constantinou y col., 1974). Cuando el ritmo del flujo es relativamente bajo un pequeño incremento del flujo produce un aumento importante de la frecuencia peristáltica. Con un ritmo de flujo más alto, un incremento relativamente importante del flujo solo produce un pequeño aumento de la frecuencia peristáltica. A medida que continúa aumentando el ritmo de flujo se van sumando varios bolos y finalmente el uréter queda repleto de una columna de líquido y se dilata. A un ritmo de flujo tan alto el transporte de orina funciona como a través de un tubo abierto.

Efectos de la repleción vesical y de la disfunción vesical neurógena sobre la función ureteral

La dilatación ureteral puede ser producto de un aumento del ingreso de líquidos o de una disminución del egreso de líquidos del uréter. Dado que no existen evidencias sobre mecanismos de relajación de la UUV (Weiss y Biancani, 1983) la relación entre la presión ureteral intraluminal y la presión intravesical es importante

para determinar la eficacia del pasaje de orina a través de la UUV hacia la vejiga. En el caso del uréter normal con un ritmo de flujo fisiológico normal, la presión contráctil ureteral supera la presión intravesical y se produce el pasaje de orina hacia la vejiga. Cuando el uréter se encuentra dilatado, con alteración de su contractilidad, o cuando aún siendo normal se encuentra a ritmos de flujo extremos, sus paredes no coaptan para formar los bolos urinarios y la presión basal de la columna de orina intraureteral debe superar la presión intravesical para que la orina progrese hacia la vejiga.

La presión intravesical durante la fase de almacenamiento es de importancia crucial para determinar la eficacia del transporte de orina a través de la UUV. Ésta es la presión contra la cual debe trabajar el uréter durante el período de tiempo más prolongado. En el transcurso de la repleción de una vejiga normal los impulsos simpáticos y las propiedades elásticas de la pared vesical limitan la magnitud del incremento de presión intravesical, es decir, el umbral del tono. La vejiga normal mantiene una presión intravesical relativamente baja en el transcurso de su repleción (McGuire, 1983) lo que facilita el transporte de orina a través de la UUV y evita la dilatación ureteral. En casos de fibrosis vesical y déficit de distensibilidad, así como en algunas formas de disfunción vesical neurógena, la vejiga es autónoma, y aumentos del volumen vesical originan elevaciones importantes de la presión intravesical con el consiguiente trastorno de vaciado ureteral. La respuesta inicial del uréter al trastorno de su capacidad de vaciado consiste en aumentar su frecuencia peristáltica (Zimskind y col., 1969; Rosen y col., 1971; Fredericks y col., 1972). Finalmente se produce estasis y desarrollo de dilatación ureteral. Se ha demostrado que el uréter se descompensa cuando la presión intravesical se acerca a 40 cm H_2O (McGuire y col., 1981).

Fisiología de la unión ureterovesical

Griffiths (1983) analizó los factores involucrados en el transporte de orina a través de la UUV. En condiciones normales y con un ritmo de flujo normal la onda de contracción, que ocluye la luz ureteral, se propaga distalmente encabezada por el bolo de orina. Cuando el bolo de orina alcanza la UUV la presión dentro de éste debe superar la presión intravesical para que pueda atravesar la UUV e ingresar a la vejiga. En estas condiciones en las que la onda de contracción es capaz de coaptar con la pared ureteral e impulsar el bolo urinario en forma distal, la presión generada por la onda de contracción supera la presión en el interior del bolo urinario. A medida que el bolo es impulsado hacia la vejiga el uréter distal se retrae en sus propias envolturas; este telescopado ureteral en sus envolturas ayuda a disminuir la resistencia de la UUV al flujo y facilita de este modo el pasaje de orina hacia la vejiga (Blok y col., 1985). La UUV no se relaja (Weiss y Biancani, 1983). Puede haber trastornos en la transferencia eficiente del bolo a través de la UUV hacia la vejiga cuando existe una obstrucción en la UUV, cuando la presión intravesical es excesiva o cuando el ritmo del flujo es tan alto que supera la capacidad de transporte de la UUV normal. En estas condiciones en que el bolo de orina no puede pasar libremente hacia la vejiga, aumenta la presión dentro de éste y puede superar la presión de la onda de contracción. El resultado es que la onda de contracción no puede ocluir completamente el uréter; se produce flujo retrógrado de orina desde el bolo y solo una parte del bolo urinario atraviesa la UUV e ingresa a la vejiga. Griffiths (1983) ha demostrado que en teoría cabría esperar un trastorno similar del transporte del bolo a través de la UUV si el uréter estuviera dilatado o se contrajera débilmente, en presencia de una UUV absolutamente normal. Cuanto más dilatado se encuentra el uréter o más débil es su contractilidad, tanto más baja debe ser la resistencia de la UUV para no interferir en el transporte del bolo. La resistencia al flujo en la UUV se ha atribuido indistintamente al desarrollo de fuerzas en el trígono (Tanagho y col., 1968) y de presiones a nivel del detrusor (Coolsaet y col., 1982).

Las consideraciones teóricas delineadas por Griffiths (1983) tienen consecuencias clínicas directas. En caso de obstrucción de la UUV (es decir, de una resistencia anormalmente alta al flujo) o de presión excesiva del detrusor la producción de bolos voluminosos en condiciones de alto flujo no permitiría la descarga completa hacia la vejiga porque la onda de contracción impulsante del bolo se vería forzosamente detenida y se produciría reflujo intraureteral. Este tipo de obstrucción a nivel de la UUV sería detectada por los estudios de perfusión popularizados por Whitaker (1973) (es decir, la prueba de Whitaker). Por otra parte, la teoría de Griffiths (1983) sugiere que puede producirse un trastorno similar de descarga del bolo hacia la vejiga cuando el uréter se encuentra dilatado o presenta debilidad de la contractilidad en presencia de ritmos altos de flujo y pese a la existencia de una UUV normal, y que esta condición clínica sería indetectable mediante una prueba de perfusión de Whitaker.

Existen evidencias sobre el papel facilitador de la gravedad en el transporte de orina y que la posición erecta puede ayudar a transportar la orina a través de la UUV, en particular en individuos con tractos superiores dilatados (Schick y Tanagho, 1973). Desde un punto de vista práctico George y col. (1984) sugirieron que el reposo en cama puede ser deletéreo para la función renal en individuos con retención urinaria y tractos urinarios superiores dilatados.

PROCESOS PATOLÓGICOS QUE COMPROMETEN LA FUNCIÓN URETERAL

Efectos de la obstrucción sobre la función ureteral

General

El efecto de la obstrucción en la función ureteral depende del grado y la duración de la obstrucción, del ritmo del flujo urinario y de la presencia o ausencia de infección. Una vez establecida la obstrucción tiene lugar un retroceso de orina hacia el sistema colector urinario y un incremento asociado de la presión intraluminal ureteral basal (de reposo) así como un aumento de las dimensiones ureterales, es decir, tanto de la longitud como del diámetro (fig. 11-18) (Rose y Gillenwater, 1973; Bianca-

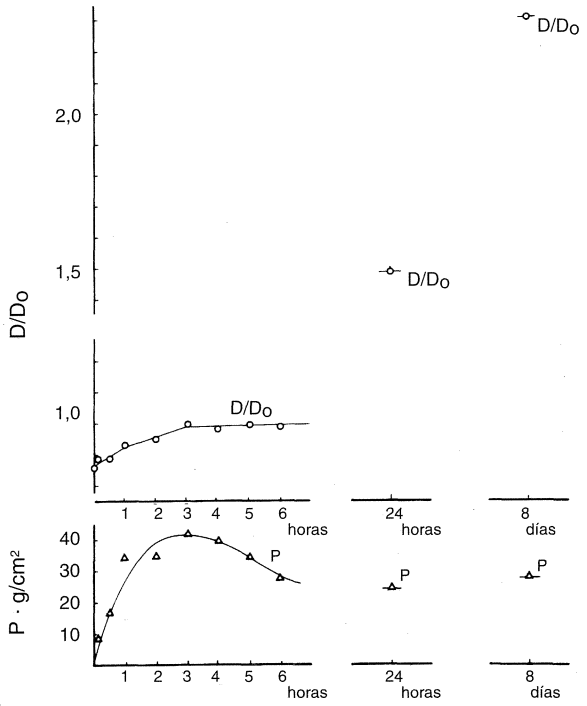


Fig. 11-18. Modificaciones de presión intraluminal y de diámetro posteriores a la obstrucción del uréter de conejo. El tiempo desde el comienzo de la obstrucción está representado sobre la abscisa. Las modificaciones de diámetro (D/D_0) se ilustran en la ordenada superior y la presión intraluminal en la ordenada inferior. Durante las 3 horas iniciales de obstrucción la presión intraluminal aumentó hasta llegar a un máximo y se asoció con un aumento de diámetro. Entre las 3 y las 6 horas posteriores al inicio de la obstrucción la presión declinó, si bien persistió la deformación diametral. Después de 6 horas, la presión se mantuvo esencialmente sin modificaciones, aunque el diámetro continuaba aumentando. Cada dato ingresado representa el promedio ± del error medio estándar (EME). D_0, diámetro inicial; D, diámetro durante la deformación; P, presión intraluminal (adaptado de Biancani P, Zabinski MP, Weiss RM: Time course of ureteral changes with acute and chronic obstruction. Am J Physiol 1976:231:393.)

ni y col., 1976). El incremento de la presión intraluminal depende de la producción renal sostenida de orina que no puede pasar más allá del sitio de la obstrucción; el aumento de las dimensiones ureterales es producto del incremento de la presión intraluminal ureteral y el aumento del volumen urinario retenido en el uréter. Estas modificaciones iniciales de las dimensiones del uréter y de su presión basal (de reposo) se acompañan de un aumento transitorio de la amplitud y la frecuencia de las ondas de contracción peristáltica (Rose y Gillenwater, 1978). A medida que transcurre el tiempo en el proceso de llenado ureteral las ondas de contracción peristáltica se van haciendo más pequeñas e incapaces de coaptar la pared ureteral. El transporte de orina se vuelve entonces dependiente de las fuerzas hidrostáticas generadas por el riñón (Rose y Gillenwater, 1973). La infección sobreagregada puede originar una ausencia completa de contracciones en el uréter obstruido y contribuir al trastorno del transporte de orina (Rose y Gillenwater, 1973).

Dentro de las pocas horas de instalada la obstrucción la presión ureteral basal intraluminal alcanza un pico y declina luego hasta un nivel solo levemente superior al de la presión basal normal. Esto sucede en una etapa en la que los cambios dimensionales se mantienen estables (Biancani y col., 1976). La disminución de la presión ureteral puede atribuirse a modificaciones de la hemodinamia intrarrenal, como la reducción del flujo sanguíneo renal (Vaughan y col., 1971) y el consiguiente descenso del ritmo de filtrado glomerular y la presión hidrostática intratubular (Gottschalk y Mylle, 1956). La reabsorción de líquidos hacia los sistemas venoso y linfático y una disminución de la tensión parietal pueden también desempeñar un papel en la reducción de la presión ureteral basal (Rose y Gillenwater, 1978). La persistencia de cambios dimensionales frente a una disminución de la presión intraluminal depende de las **propiedades histeréticas** de la estructura ureteral elástica (fig. 11-19) (Weiss y col., 1972; Biancani y col., 1973, 1976; Vereecken y col., 1973).

A medida que persiste la obstrucción se produce un incremento gradual de la longitud y el diámetro del uréter hasta alcanzar dimensiones considerables. Esto sucede aunque la presión ureteral se mantenga en un nivel relativamente bajo y constante. El proceso descrito se observa en las estructuras viscerales elásticas y recibe la denominación de repación (Biancani y col., 1973). El aumento sostenido del volumen intraureteral requiere una producción de orina que, aunque escasa, debe ser continua.

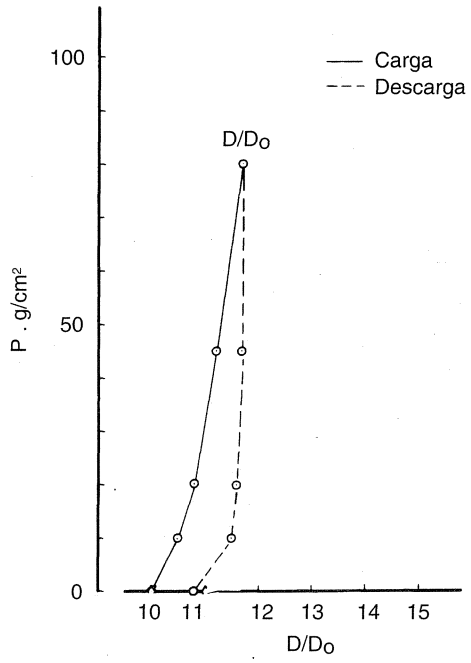


Fig. 11-19. La demostración de las propiedades histeréticas del uréter muestra que los cambios dimensionales dependen de la presión intraluminal y de la dirección del cambio de esa presión. Con presiones comparables, las deformaciones son mayores durante el vaciado ureteral que durante la repleción. La *línea de trazos sólidos* muestra datos obtenidos durante la carga; *la línea de trazos interrumpidos* muestra datos obtenidos durante la descarga. D_0, diámetro inicial; D, diámetro durante la deformación; P, presión intraluminal en gramos por centímetro cuadrado. (Adaptado de Biancani P, Zabinski MP, Weiss RM: Time course of ureteral changes with acute and chronic obstruction. Am J Physiol 1976; 231:393.)

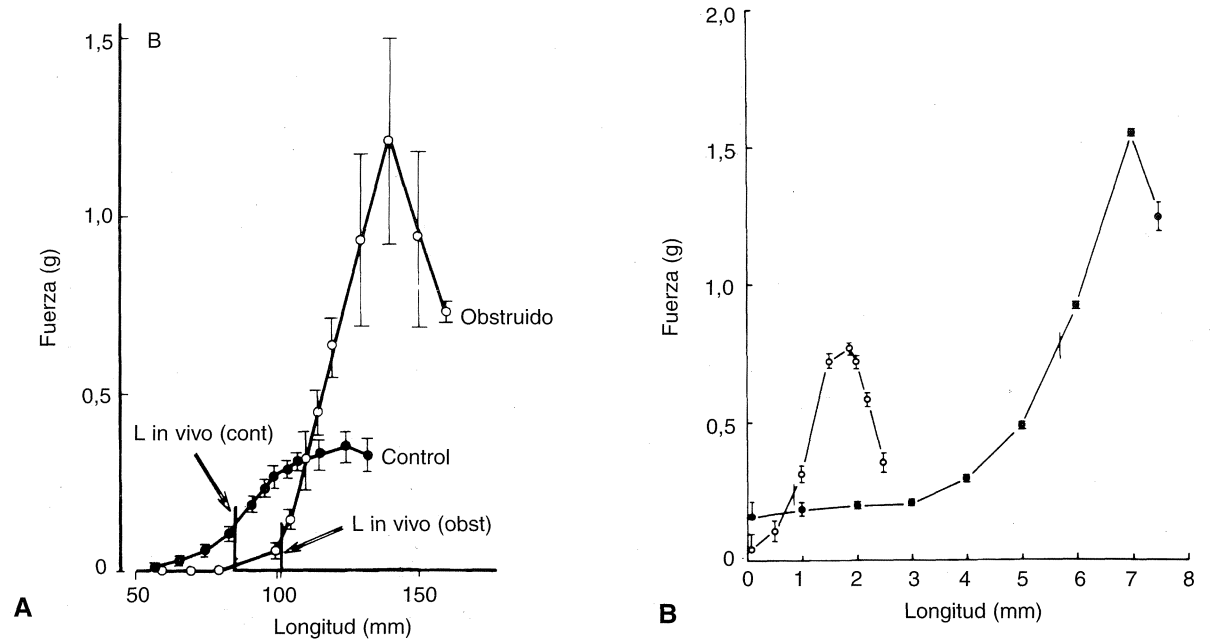


Fig. 11-20. A. Relaciones fuerza-longitud longitudinales activas (contráctiles) de uréteres de conejos controles (*círculos llenos*) y con obstrucción (*círculos vacíos*). Cada dato ilustrado representa el promedio ± EME. **B.** Relaciones fuerza-longitud circunferenciales activas (contráctiles) de anillos ureterales obstruidos (*círculos llenos*) y controles (*círculos vacíos*). Las *barras verticales* corresponden a longitudes in vivo de segmentos obstruidos y controles. (**A**, de Hausman M, Biancani P, Weiss RM: Obstruction induced changes in longitudinal force-length relations of rabbit ureter. Invest Urol 1979; 17:223. Copyright by Williams & Wilkins, 1979. **B**, de Biancani P, Hausman M, Weiss RM: Effect of obstruction on ureteral circumferential force-length relation. Am J Physiol 1982;243:F204.)

Estos cambios explican presiones relativamente bajas en la pelvis renal observadas clínicamente en tractos urinarios superiores crónicamente obstruidos y masivamente dilatados (Backlund y col., 1965; Struthers, 1969; Vela-Navarrete, 1971; Djurhuus y Stage, 1976), y en la obstrucción provocada de manera experimental (Schweitzer, 1973; Koff y Thrall, 1981a). Se podría postular que cuando la obstrucción es completa y prolongada finalmente debiera producirse el cese total del débito urinario. Una disminución posterior de las dimensiones ureterales dependería de la reabsorción urinaria y de las propiedades mecánicas del uréter en ese momento.

Con el objeto de determinar el efecto de la obstrucción en las propiedades contráctiles del uréter se ha utilizado un modelo animal en conejos en el que el uréter se obstruyó totalmente por el término de 2 semanas (Hausman y col., 1979; Biancani y col., 1982). Después de 2 semanas de obstrucción el área muscular transversal aumenta un 250%, la longitud ureteral un 24% y los diámetros externos ureterales un 100%. Además de la **hipertrofia muscular**, los segmentos analizados in vitro de uréteres obstruidos muestran mayor desarrollo de fuerza contráctil, tanto en dirección longitudinal como circunferencial, que los segmentos de muestras de uréteres control (fig. 11-20). Las determinaciones de **tensión (fuerza por unidad de área muscular)** ofrecen un medio para determinar si el aumento observado de la fuerza desarrollada es consecuencia de un incremento de la contractilidad o de un aumento de la masa muscular únicamente. El aumento en la fuerza se asoció con un incremento de la tensión longitudinal activa máxima (fig. 11-21). Debido a que se verifica un aumento de la tensión circunferencial sin modificación de la tensión longitudinal, la suma de ambas (tensión total) o la contractilidad general aumentan después de 2 semanas de obstrucción. Para que existan estas diferencias en la tensión longitudinal y el circunferencial después de la obstrucción debe producirse una rotación de los haces musculares; de otro modo ambos tipos de tensión, la longitudinal y la circunferencial, aumentarían en igual medida. La rotación podría ser consecuencia de un mayor incremento del diámetro que de la longitud después de la obstrucción, de la remodelación de las fibras musculares o de ambos componentes a la vez.

De esta forma el uréter dilatado tras 2 semanas de obstrucción no se descompensa desde el punto de vista mecánico sino que se ve sometido a modificaciones que producen un incremento de la contractilidad. A pesar del desarrollo de hipertrofia muscular y del aumento de la contractilidad resulta evidente desde el punto de vista clínico y experimental que el uréter con obstrucción y dilatación tiene menor capacidad de generar las presiones contráctiles requeridas para el transporte de orina que el uréter normal (Rose y Gillenwater, 1973). La disminución de la capacidad de generar una presión intraluminal pese a existir un incremento de la contractilidad es consecuencia del aumento de diámetro ureteral que se produce después de la obstrucción y puede explicarse por la **ecuación de Laplace**:

$$\text{Presión} = \frac{\text{tensión} \times \text{espesor parietal}}{\text{radio}}$$

Aunque la contractilidad (tensión) aumenta después de 2 semanas de obstrucción, la disminución de la relación

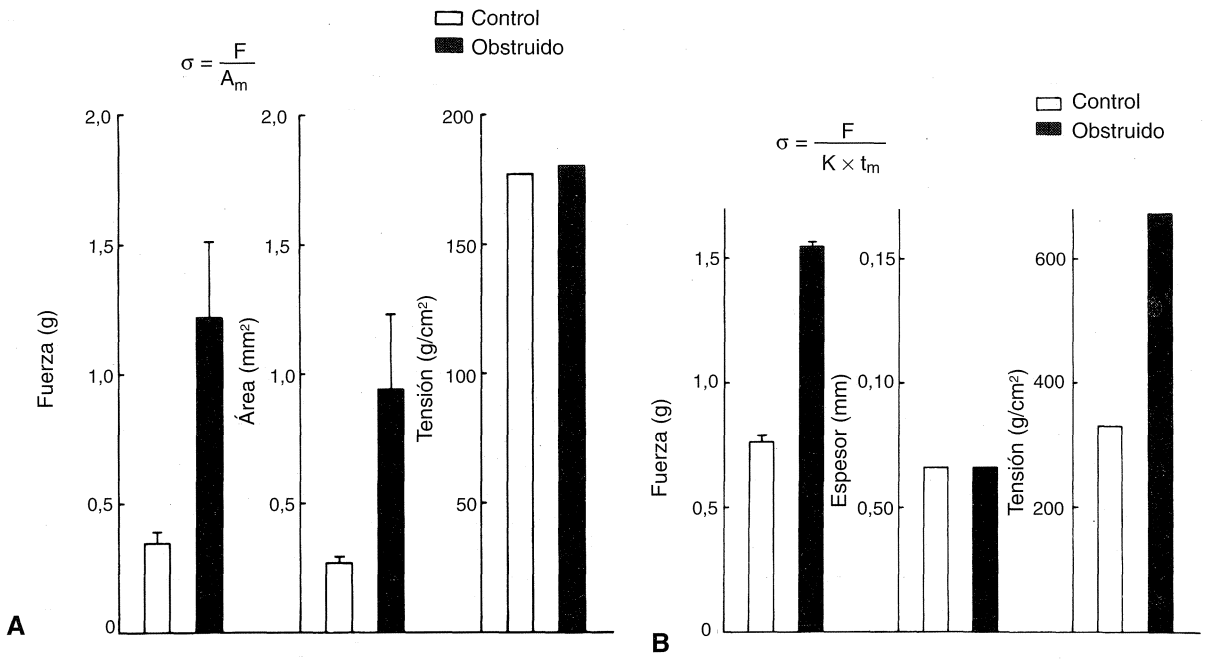


Fig. 11-21. A. Fuerza longitudinal, área muscular transversal y tensión longitudinal con la longitud del máximo desarrollo de fuerza activa. **B.** Fuerza circunferencial, espesor muscular promedio y tensión circunferencial con la longitud del máximo desarrollo de fuerza activa. σ, tensión; F, fuerza; A_m, área muscular transversal; t_m, espesor promedio de la capa muscular, una constante. (De Weiss RM, Biancani P: a rationale for ureteral tapering. Urology 1982;20:482.)

espesor-radio de la pared, secundaria a un marcado incremento del diámetro intraluminal y al estrechamiento de la capa muscular, explica la disminución de la presión. Debe tenerse en cuenta que una duración más prolongada de la obstrucción o la presencia de infección pueden modificar estas relaciones.

Es posible efectuar estimaciones de las presiones intraluminales en función del diámetro (curvas de presión-diámetro) sobre la base de datos in vitro de fuerza-longitud circunferencial (fig. 11-22) (Biancani y col., 1982; Weiss y Biancani, 1982) y ofrecer una visión acerca de la manera en que la obstrucción interfiere con el transporte de orina. Estos cálculos son validados por su correspondencia con mediciones reales efectuadas in vivo (Rose y Gillenwater, 1973; Biancani y col., 1976). El uréter obstruido in vivo presenta una presión de reposo (basal) mayor y una presión contráctil (activa) menor que el uréter control. En el uréter control la presión total (activa más pasiva o de re-

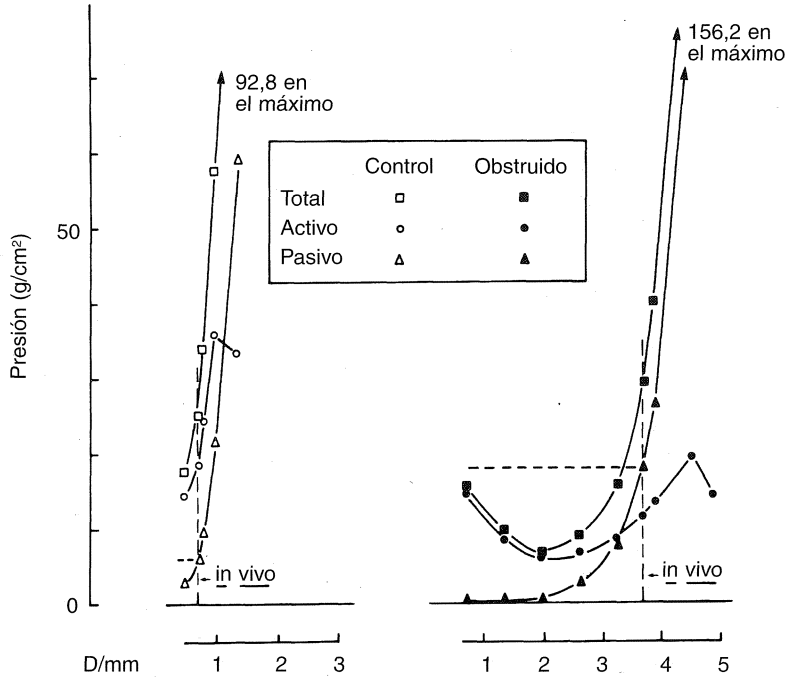


Fig. 11-22. Relaciones de presión-diámetro en uréteres controles y obstruidos. Se representan las presiones calculada total, activa y pasiva como funciones del diámetro intraluminal (D). Las presiones pasivas in vivo se indican mediante *líneas horizontales continuas* y las dimensiones in vivo mediante *líneas verticales continuas*. (Adaptado de Biancani P, Hausman M, Weiss RM: Effect of obstruction on ureteral force-length relations. Am J Physiol 1982;243: F204.)

poso) desarrollada en todos los diámetros supera la presión pasiva representada por la *línea punteada horizontal* y permiten que las presiones activas o contráctiles generadas coapten plenamente la luz ureteral e impulsen el bolo urinario. En el uréter obstruido con menos de 3,3 mm de diámetro, la presión pasiva, representada por la *línea punteada horizontal*, supera la presión total. El anillo de contracción no puede por lo tanto contraerse por debajo de este diámetro y se mantiene la presión en todo el uréter aproximadamente uniforme y equivalente a la presión pasiva. El efecto principal de la onda de contracción en el uréter obstruido y dilatado radica en reducir ligeramente el volumen ureteral y elevar así levemente la presión de reposo general. En consecuencia, aunque el uréter obstruido es capaz de desarrollar fuerzas contráctiles circunferenciales superiores a las del uréter control, la presión intraluminal esperada generada por el uréter obstruido sería muy similar a la presión basal (de reposo) y por lo tanto la onda de contracción generada durante la propagación de la peristalsis no podría coaptar la luz ureteral ni impulsar el bolo urinario de manera efectiva.

Debe advertirse que la presión activa que se calcula en el uréter obstruido es útil para estimar la presión que se produciría si todo el uréter se contrajera en forma simultánea y uniforme en toda su longitud, más que la presión medida en una onda de contracción peristáltica, que solo involucra la contracción de un pequeño segmento de uréter en un momento determinado. El hecho de que las presiones calculadas en el uréter obstruido representen tan solo una ligera sobreestimación de las presiones esperadas avala la conclusión de que el uréter obstruido no es capaz de coaptar su luz y de impulsar el bolo urinario en forma eficiente. Sin embargo, si se extrae la orina de la luz del uréter (p. ej., aliviando la obstrucción), el uréter obstruido durante 2 semanas recupera de inmediato su capacidad de coaptar la luz y de generar presiones equivalentes a las de los uréteres controles. Este fenómeno puede apreciarse en la figura 11-22, que muestra que la presión total en un uréter obstruido hasta un diámetro cercano a cero es comparable a la presión total del uréter control a un diámetro semejante. En consecuencia, después de 2 semanas de obstrucción se produce un incremento de la contractilidad ureteral que sin embargo se acompaña de una disminución de las presiones intraluminales contráctiles. Esta disminución de la capacidad de generar una presión intraluminal activa y de coaptar la luz ureteral genera un trastorno en el transporte de orina en el uréter obstruido.

Se ha demostrado también que la obstrucción altera la organización jerárquica de los múltiples marcapasos acoplados que normalmente coordinan la actividad peristáltica (Constantinou y Djurhuus, 1981; Djurhuus y Constantinou, 1982). Como consecuencia de lo anterior se produce una falta de coordinación de la contractilidad de la pelvis renal que impide el correcto vaciamiento de la misma y contribuye a la dilatación del tracto urinario superior.

Método fisiológico para determinar la obstrucción clínica

Para la evaluación y la diferenciación de la dilatación y la obstrucción del tracto urinario superior se utiliza una serie de métodos radiográficos, basados en principios fisiológicos. La descripción de estas técnicas, que incluyen urograma excretor, radiorrenograma excretor, determinación por eco-Doppler pulsado de la resistencia vascular renal y evaluación ecográfica de la peristalsis ureteral, excede el alcance de este capítulo. Los mejores métodos disponibles en la actualidad para diferenciar la dilatación obstructiva de la no obstructiva se basan en la determinación de la eficacia del transporte de orina. Cuando el transporte es inadecuado, la orina se estanca y se produce dilatación. La dilatación depende de la distensibilidad del sistema y puede producirse como consecuencia de un aumento de líquido que ingresa al sistema por unidad de tiempo o de una disminución de la salida de líquido del sistema por unidad de tiempo. El funcionamiento normal del tracto urinario superior implica la posibilidad de transportar la orina en todo el rango de ritmos de flujo fisiológicamente posibles sin sufrir deformaciones marcadas ni aumentos de la presión intraluminal de tal magnitud que resulten deletéreos para la función del uréter, de la pelvis renal o del riñón.

La determinación de la presión intraluminal basal o de reposo no es útil para diferenciar la dilatación obstructiva de la no obstructiva porque aunque exista obstrucción las presiones pueden ser bajas (Backlund y col., 1965; Struthers, 1969; Vela-Navarrete, 1971). Los valores obtenidos varían de acuerdo con el estado de hidratación, el grado de función renal, la severidad y la duración de la obstrucción y la distensibilidad del sistema. Los estudios de perfusión se utilizan ampliamente con la intención de diferenciar sistemas dilatados con obstrucción de los que no tienen obstrucción (Backlund y Reuterskiöld, 1969a, 1969b; Reuterskiöld, 1969, 1970; Whitaker, 1973, 1978). La técnica consiste en la cateterización del tracto urinario superior y en la perfusión del sistema a un ritmo de 10 mL/min. Se miden las presiones después de lograr condiciones de estabilidad cuando se alcanza un equilibrio entre el flujo que ingresa y el que egresa del sistema. El monitoreo fluoroscópico es útil para la interpretación de los datos. Los estudios de perfusión se basan en la hipótesis de que si el tracto urinario superior dilatado puede transportar 10 mL/minuto (una carga líquida superior a la existente en los estados fisiológicos corrientes) sin generar un aumento excesivo de la presión, cualquier grado de obstrucción existente no es clínicamente significativo. Sobre la base de una prolongada experiencia clínica Whitaker y col. han llegado a la conclusión de que en estas condiciones de flujo una presión inferior a 15 cm de H_2O guarda relación con estados no obstructivos, mientras que presiones superiores a 22 cm H_2O se asocian de manera invariable con obstrucción clínicamente significativa (Whitaker, 1978; Witherow y Whitaker, 1981). Con esta definición los grados menores de obstrucción podrían pasar inadvertidos desapercibidos; sin embargo, la presunción es que si con flujos altos la presión hidrostática del sistema no alcanza un nivel que produzca deterioro renal, los flujos más reducidos y fisiológicos serán seguramente bien tolerados. Los flujos altos se utilizan para tensionar el sistema y detectar de este modo la mínima propensión a obstrucción. La interpretación de los datos obtenidos mediante estudios de perfusión se encuentran representados esquemáticamente en la figura 11-23.

Para que los estudios de perfusión permitan obtener información relevante se requiere una estricta observancia de los detalles de su ejecución. Antes de efectuar las mediciones de presión deben tomarse todas las precauciones necesarias para cerciorarse de que se alcanzó un estado de equilibrio. Cuando se obtienen datos cuantitativos deben tomarse en cuenta los factores extrínsecos que inciden en la resistencia al flujo, como el tamaño de la aguja, la longitud y distensibilidad del catéter extrínseco, la viscosidad del líquido perfundido, la temperatura y el ritmo del flujo (Toguri y Fournier, 1982). Además, la vejiga debe drenarse en forma continua para eliminar su influencia sobre el transporte de orina.

Cuando son correctamente ejecutados e interpretados, los estudios de perfusión pueden brindar información clínicamente relevante en casos seleccionados. El problema básico en la interpretación de los datos mediante este método diagnóstico u otros consiste en la definición de "obstrucción clínicamente relevante" –es decir, determinar con exactitud qué cantidad de resistencia al flujo o de incremento de presión produce deterioro renal funcional o anatómico en función del tiempo, tomando en consideración la distensibilidad del sistema (Koff y Thrall, 1981b)–. Además, es teóricamente posible que cuando se ve sometido a ritmos altos de flujo el uréter con dilatación o contractilidad debilitada interfiera en el transporte del bolo, aunque la UUV sea normal (Griffiths, 1983). Un proceso obstructivo de estas características no sería detectado por los estudios de perfusión.

Las consideraciones teóricas expuestas arriba brindan un fundamento para el afinamiento **ureteral** (Hendren, 1970), un procedimiento que hasta la fecha ha mostrado mejorar el aspecto radiológico, pero resta saber si ayuda a preservar la función renal cuando no existe obstrucción anatómica o funcional. La ecuación de Laplace brinda una posible explicación de la mejoría anticipada de la función que se produce como resultado del afinamiento. Con el afinamiento ureteral, el espesor muscular y la capacidad de contracción (tensión) de las fibras ureterales no sufren modificaciones. De acuerdo con la ecuación de Laplace la disminución del radio ocasionada por el afinamiento mismo generaría presiones intraluminales más altas, lo que a su vez permitiría mejorar el transporte de orina. En consecuencia, y aunque la estructura misma no haya sufrido modificaciones, el uréter sometido a afinamientos es capaz de coaptar sus paredes con mayor velocidad y de generar presiones intraluminales más altas (Weiss y Biancani, 1982). La posibilidad de efectos deletéreos originados en el uréter con dilatación pero "sin obstrucción" sigue siendo objeto de controversias, por lo que estos efectos deberían ser tomados en consideración cuando se interpretan los datos obtenidos mediante las modalidades diagnósticas actuales para los casos de obstrucción y cuando se determina el manejo a seguir.

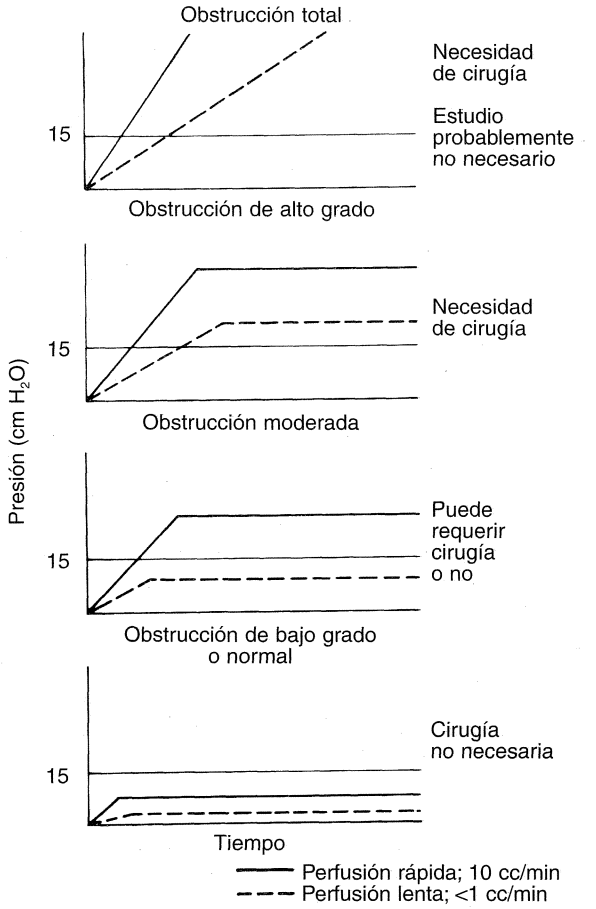


Fig. 11-23. Representación esquemática de los datos que pueden obtenerse mediante estudios de perfusión. En la prueba de Whitaker estándar se utiliza un ritmo de perfusión rápido, de 10 mL/minuto. Un ritmo de perfusión más lento, inferior a 1 mL/minuto, se acercaría más a los ritmos fisiológicos de flujo. (De Weiss RM: Clinical implications of ureteral physiology. J Urol 1979;121:401. Copyright by Williams & Wilkins, 1979.)

Relación entre el reflujo vesicoureteral y la función ureteral

Los factores implicados en el desarrollo de reflujo vesicoureteral incluyen 1) anormalidades anatómicas y funcionales de la UUV, 2) presiones intravesicales altas y 3) trastornos de la función ureteral. El uréter intravesical normal mide cerca de 1,5 cm de largo y transcurre en forma oblicua a través de la pared vesical; se compone de un segmento intramural que se encuentra rodeado por el músculo detrusor y de un segmento submucoso ubicado directamente por debajo del urotelio vesical (Tanagho y col., 1968). La relación entre la longitud y el diámetro de este segmento ureteral intravesical parece desempeñar un papel en la prevención del reflujo vesicoureteral (Paquin, 1959). Cuando se lesiona el túnel intravesical es posible el reflujo. La función del trígono también sería importante en la prevención del reflujo vesicoureteral. Tanagho y col. (1965) generaron reflujo vesicoureteral en el gato mediante la sección del trígono o mediante simpatectomía, y a la inversa, produjeron elevación de la presión del uréter intravesical mediante estimulación eléctrica del trígono o mediante administración de noradrenalina IV. El desarrollo de reflujo vesicoureteral en individuos que presentan obstrucción en la salida vesical y disfunción vesical neurogénica avala el concepto de que el aumento de las presiones intravesicales también puede representar un factor en ciertos casos de reflujo.

Aunque el factor etiológico primario en la mayor parte de los casos de reflujo es una anormalidad de la UUV, ciertas evidencias sugieren que la disminución de la actividad peristáltica ureteral puede ser un factor contribuyente. Esto podría explicar por qué un uréter normal no presenta reflujo cuando es reimplantado en una vejiga sin túnel submucoso (Debruyne y col., 1978) o por qué un uréter desfuncionalizado con reflujo puede detener este reflujo cuando se efectúa una derivación proximal (Teele y col., 1976; Weiss, 1979). La observación de que el reflujo vesicoureteral puede cesar temporariamente tras estimulación eléctrica ureteral (Melick y col., 1966) constituye otro elemento que avala esta posibilidad.

El reflujo vesicoureteral se asocia con una disminución de la frecuencia peristáltica ureteral aun en las formas clínicas más leves (Kirkland y col., 1971; Weiss y Biancani, 1983). Aunque esta observación avalaría que una disminución de la actividad peristáltica puede ser un factor etiológico para el desarrollo de reflujo, es posible una interpretación alternativa y es que la disminución de la actividad peristáltica refleja cambios en la función ureteral o renal que son secundarios al reflujo. Finalmente, la tasa de éxito con los procedimientos antirreflujo es menor en uréteres dilatados de escaso funcionamiento y en muchos casos la disminución de la actividad peristáltica es otro motivo de fracaso, aunque esto puede relacionarse también con factores técnicos.

Estudios efectuados sobre sistemas normales y con reflujo leve han revelado que existe una zona de alta presión en el uréter distal que produce como consecuencia un gradiente de presión a través de la UUV (Weiss y Biancani, 1983). Aunque no se conoce la causa del gradiente en la UUV, la compresión que ejerce el líquido contenido en la vejiga sobre el uréter intravesical puede ser un factor. Otro factor causal puede ser la tensión de la vejiga o del trígono que involucra mecanismos miogénicos o neurohumorales. Con el llenado vesical se produce un aumento de la amplitud de la zona de alta presión que es mayor en los sistemas sin reflujo que en los que presentan reflujo. Con el llenado vesical, aumenta el gradiente de presión UUV-vejiga en los sistemas sin reflujo, mientras que disminuye y puede incluso desaparecer en los sistemas con reflujo (fig. 11-24) (Weiss y Biancani, 1983). Esta disminución del gradiente de presión puede corresponder al momento en que se produce el reflujo y relacionarse con una lateralización del orificio ureteral o con un acortamiento del túnel intravesical.

Efectos de la infección sobre la función ureteral

La infección en el tracto urinario superior puede alterar el transporte de orina. La pielonefritis en el mono se ha asociado con disminución de la actividad peristáltica (Roberts, 1975). Además, Rose y Gillenwater (1973) han demostrado que la infección puede potenciar los efectos deletéreos de la obstrucción en la función ureteral. En 1913 Primbs demostró que *Escherichia coli* y las toxinas estafilocócicas inhiben las contracciones en segmentos ureterales de cobayo in vitro. Una serie de estudios ha confirmado que ciertas bacterias y la endotoxina de *E. coli* pueden inhibir la actividad ureteral (Grana y col., 1965; King y Cox, 1972), aunque estos hallazgos no han sido universales (Struthers, 1976). Thulesius y Araj (1987) tampoco lograron suprimir la actividad ureteral con endotoxina de *E. coli* pero observaron que el sobrenadante de cultivos de *E. coli*, *Pseudomona aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* inhibía la contractilidad ureteral. Estos investigadores sugirieron que la inhibición de la actividad peristáltica se debía a una exotoxina.

En el ser humano se han registrado contracciones peristálticas irregulares con una amplitud a menudo disminuida cuando hay infección y en los casos más severos se ha observado ausencia de actividad (Ross y col., 1972). Además, se ha informado dilatación ureteral como consecuencia de procesos inflamatorios retroperitoneales secundarios a apendicitis, enteritis regional, colitis ulcerosa o peritonitis (Makker y col., 1972). La infección puede también disminuir la distensibilidad del uréter intravesical y permitir que se produzca reflujo en situaciones en las que la función de la UUV es intrínsecamente marginal (Cook y King, 1979).

Efectos de los cálculos sobre la función ureteral

Los factores que afectan la movilización espontánea de cálculos son 1) el tamaño y la conformación del cál-

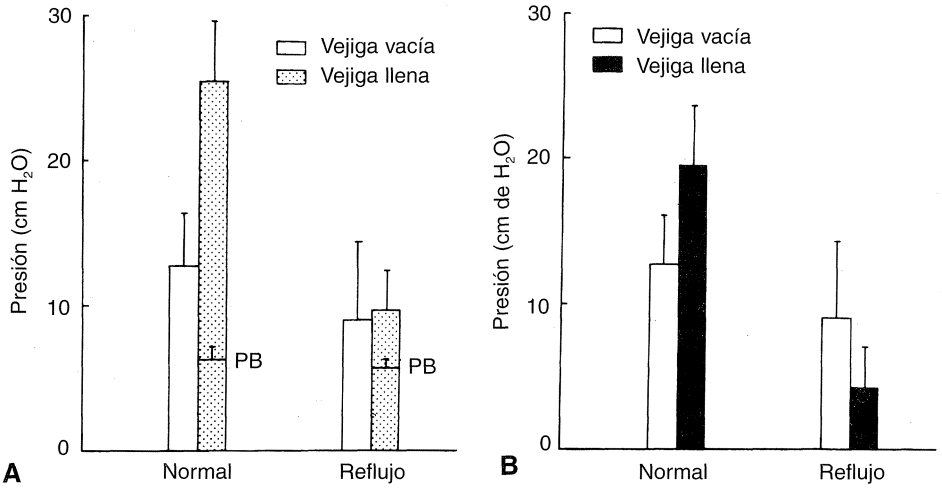


Fig. 11-24. A. Presiones en la unión ureterovesical. La presión vesical es de aproximadamente 0 cm H_2O con la vejiga vacía; es rotulada PB con la vejiga llena. **B.** Gradiente de presión a través de la unión ureterovesical, que se obtuvo restando la presión vesical de la presión de la unión ureterovesical. (De Weiss RM, Biancani P: Characteristics of normal and refluxing ureterovesical junctions. J Urol 1983;129:858. Copyright by Williams & Wilkins, 1983.)

culo (Ueno y col., 1977); 2) la existencia de áreas intrínsecas de estrechamiento en el interior del uréter, 3) la peristalsis urinaria, 4) la presión hidrostática de la columna urinaria proximal al cálculo (Sivula y Lehtonen, 1967) y 5) el edema, la inflamación y el espasmo del uréter en el sitio de asiento del cálculo (Holmlund y Hassler, 1965).

Crowley y col. (1990), en un intento de comprender los procesos fisiológicos que facilitan u obstaculizan la movilización de cálculos a través del uréter, crearon una obstrucción ureteral aguda en el perro mediante un catéter balón intraluminal y midieron las presiones ureterales intraluminales así como la actividad peristáltica por encima y por debajo del sitio de la obstrucción aguda. El ritmo peristáltico y las presiones basal, pico y delta (pico menos basal) mostraron aumentos en la parte proximal al sitio de obstrucción. En contraposición, no hubo modificaciones del ritmo peristáltico del lado distal de la obstrucción a pesar del descenso de las presiones basal, pico y delta. También se sugirió que la falta de transmisión de una peristalsis efectiva a través del sitio de obstrucción podría impedir la movilización del cálculo, pero esta hipótesis debe comprobarse. En un estudio más reciente el implante de un cálculo artificial en un uréter de rata produjo incremento de amplitud de las contracciones, disminución del ritmo de éstas y descenso de la presión basal (Laird y col., 1997). Estos cambios persistieron durante un tiempo después de la movilización espontánea del cálculo. Se ha sugerido que el aumento de motilidad que ocasiona el cálculo contribuye al dolor visceral asociado con la movilización del cálculo por el uréter.

Dos **factores** que parecen ser de gran utilidad para **facilitar la movilización del cálculo son el aumento de la presión hidrostática proximal al cálculo y la relajación del uréter en la zona de asiento del cálculo**. La teoría de que la presión hidrostática facilita la movilización del cálculo fue sustentada por la demostración de que el desplazamiento en uréteres de conejo y de perro de concreciones artificiales con orificios era más lento que el de las concreciones sin orificios (Sivula y Lehtonen, 1967). Además, la movilización del cálculo se dificulta cuando se efectúa una ligadura ureteral en la zona proximal a una concreción, lo que reduce tanto la presión hidrostática por disminución del débito urinario como la actividad peristáltica en la región proximal al cálculo (Sivula y Lehtonen, 1967).

En relación con el potencial efecto facilitador de la relajación ureteral sobre la movilización de cálculos se ha demostrado que los agentes espasmolíticos fentolamina, un antagonista α-adrenérgico, y orciprenalina, un agonista β-adrenérgico, dilatan la luz ureteral a nivel de una concreción artificial y permiten de ese modo un aumento del flujo de líquido más allá del sitio de la concreción (Peters y Eckstein, 1975). No se ha determinado si este efecto espasmolítico es útil en la movilización del cálculo. En un estudio humano el cólico renal fue aliviado con meperidina en el 83% de los pacientes, con fentolamina en el 63% y con propranolol, un antagonista β-adrenérgico que presumiblemente debería interferir con las acciones inhibitorias β-adrenérgicas de las catecolaminas, en el 0% (Kubacz y Catchpole, 1972). Aunque estos datos sugieren que los fármacos con efectos simpaticolíticos sobre el uréter pueden aliviar el cólico renal, y no así los fármacos con efectos espasmogénicos, no se efectuó ningún estudio para determinar la eficacia de estos agentes en facilitar la movilización del cálculo.

Aunque los datos farmacológicos arriba descritos pueden ser interpretados para afirmar que la relajación ureteral en la región de una concreción ayuda en la movilización del cálculo, no hay ningún estudio controlado disponible hasta la fecha. Sería de gran valor emprender un estudio de estas características utilizando un agente reconocido por sus potentes efectos relajantes sobre el uréter, como la teofilina (Weiss y col., 1977; Green y col., 1987), aunque la interpretación de los datos podría complicarse por la marcada variabilidad que se observa clínicamente en la movilización espontánea de los cálculos.

En cuanto al tratamiento de los cálculos ureterales se ha demostrado sobre un modelo de conejo que la litotricia extracorpórea con ondas de choque produce cambios histológicos transitorios reversibles en el uréter, acompañados de una disminución transitoria de la contractilidad ureteral (Kirkali y col., 1995). Mientras estudiaban un problema relacionado, Clayman y col. demostraron que pueden carecer de importancia la duración y el tamaño de los tutores utilizados tras la incisión endoscópica de estenosis ureterales (Moon y col., 1995; Gardner y col., 1996) y que la hidrocortisona, el verapamilo y la D-penicilamina disminuían la producción de colágeno III en cultivos celulares de uréter (Wols y col., 1996). Se observa aumento de la cantidad de **colágeno III** en diversos estados de obstrucción ureteral.

EFECTOS DE LA EDAD SOBRE LA FUNCIÓN URETERAL

Desde el punto de vista clínico la respuesta del uréter a condiciones patológicas varía de acuerdo con la edad. Se observan grados más marcados de dilatación ureteral en el neonato y en el niño pequeño que en el adulto. Es posible corroborar experimentalmente esta impresión clínica observando las diferencias dependientes de la edad que se registran en segmentos ureterales in vitro como respuesta a una carga de presión intraluminal. El uréter de conejo neonato sufre un grado mayor de deformación en respuesta a una presión intraluminal que el uréter de conejo adulto (Akimoto y col., 1977). Además, la noradrenalina disminuye la deformación diametral del uréter de conejo neonato que se produce como respuesta a una presión intraluminal pero tiene poco efecto sobre la deformación del uréter de conejo adulto (fig. 11-25). En consecuencia, el uréter de conejo neonato in vitro parece ser más distensible y más sensible a la noradrenalina que el uréter de conejo adulto.

La edad también afecta la respuesta del uréter a los agonistas β-adrenérgicos, con una disminución de la respuesta de relajación al agonista β-adrenérgico isoproterenol con el envejecimiento (Wheeler y col., 1990). La respuesta de relajación a los agonistas β-adrenérgicos se relaciona, en parte, con los niveles de cAMP. Se ha demostrado que con el envejecimiento se produce una disminución de las actividades enzimáticas que intervienen en la

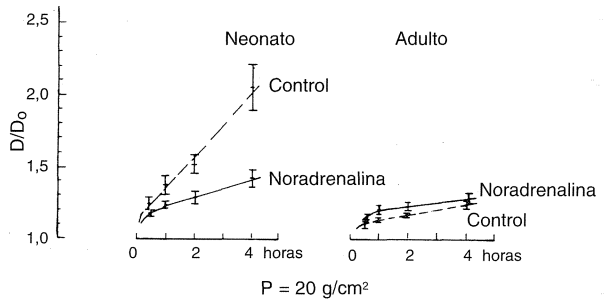


Fig. 11-25. Modificaciones en el diámetro de segmentos ureterales de conejo neonato y adulto en función del tiempo tras aplicar una presión intraluminal constante (P) de 20 g/cm^2. La deformación diametral (D/D_0) de los uréteres neonatales control fue significativamente mayor que la de los uréteres adultos control. La noradrenalina (10^{-5} M) redujo la deformación diametral en los uréteres neonatos pero su efecto no fue significativo sobre la deformación de los segmentos uretererales adultos. D_0, diámetro inicial; D, diámetro durante la deformación. (De Akimoto M, Biancani P, Weiss RM: Comparative pressure = length – diameter relationships of neonatal and adult rabbit ureters. Invest Urol 1977; 14:297.)

síntesis de cAMP (Wheeler y col., 1986) pero no hay modificaciones en las actividades enzimáticas implicadas en la degradación del cAMP (Cho y col., 1988). Estos datos sugieren que la disminución de la capacidad del isoproterenol para relajar el uréter con el aumento de la edad se debe a una disminución de su capacidad de activar la adenilciclasa, la enzima que interviene en la síntesis de cAMP. Las diferencias de desarrollo en la respuesta del uréter a los inhibidores metabólicos son evidentes, y el cianuro produce mayor disminución de fuerza en el uréter de cobayo adulto que en el de neonato (Bullock y Wray, 1998a, 1998b).

Se observa un incremento progresivo del área muscular transversal en el cobayo entre las 3 semanas y los 3 años de edad. Esto concuerda con los hallazgos de Cussen (1967), que llevó a cabo un estudio humano autópsico sobre sujetos cuya edad oscilaba entre las 12 semanas de gestación y los 12 años, y observó que existía un incremento progresivo de la población de células musculares lisas y un pequeño incremento del tamaño general de las células musculares lisas individuales. Además, se observó un incremento irregular del número de fibras elásticas con el aumento de la edad.

El aumento de edad afecta también la contractilidad del uréter. La fuerza activa máxima en segmentos ureterales aislados de cobayo aumenta entre las 3 semanas y los 3 años de edad (fig. 11-26) (Hong y col., 1980). El incremento en la fuerza desarrollada entre las 3 semanas y los 3 meses de edad parece obedecer a un aumento de la contractilidad porque existe un aumento asociado de la tensión activa (fuerza por unidad de área muscular). El aumento de la fuerza desarrollada entre los 3 meses y los 3 años de edad correspondería a un incremento aislado de la masa muscular porque no hay cambios en la tensión activa entre estos dos grupos etarios (véase fig. 11-26).

Si bien el envejecimiento produce cambios en las relaciones fuerza-longitud del uréter de cobayo, las relaciones fuerza-velocidad no se modifican con la edad (Biancani y col., 1984). Por ende, si bien la contractilidad ureteral aumenta durante el desarrollo temprano, como queda demostrado por el incremento de fuerza por unidad de área muscular, o tensión, no se observan cambios significativos en el ritmo de las reacciones principales que controlan el proceso contráctil; es decir, no hay cambios en acortamiento, velocidad, trabajo o potencia.

EFECTOS DEL EMBARAZO SOBRE LA FUNCIÓN URETERAL

La hidroureteronefrosis del embarazo comienza en el segundo trimestre de la gestación y cede durante el primer mes posterior al parto; es más severa del lado derecho y la dilatación ureteral no se extiende más allá del límite pelviano. Roberts (1976) ha postulado el mecanismo de la obstrucción como el factor etiológico en el desarrollo de la hidroureteronefrosis del embarazo, mientras que otros investigadores han sugerido un mecanismo hormonal como causa de la dilatación ureteral del embarazo (van Wagenen y Jenkins, 1939).

Roberts (1976) resaltó los siguientes elementos: 1) Se han registrado presiones ureterales basales (de reposo) altas que guardaban relación con cambios obstructivos por encima del borde pelviano en mujeres embarazadas y se observó que estas presiones disminuían cuando los cambios posicionales permitían que el útero se apartara de los uréteres (Sla y Rubi, 1967); 2) las presiones contráctiles ureterales normales que se registran durante el embarazo sugieren que la atonía ureteral inducida hormonalmente no constituye el factor principal en la dilatacion ureteral del embarazo; 3) en mujeres con uréteres que no atraviesan el borde pelviano (es decir, aquellas con riñones pelvianos o conductos ileales) no se produce hidronefrosis del embarazo; 4) la hidronefrosis del embarazo no ocurre habitualmente en los cuadrúpedos en quienes los úteros se encuentran alejados de los uréteres (Traut y Kuder, 1938); 5) las presiones ureterales altas en la mona gestante se normalizan cuando se eleva el útero con respecto a los uréteres durante la laparotomía o cuando el feto y la placenta son extraídos del útero.

La observación de efectos hormonales sobre la función ureteral se ha utilizado para invocar un mecanismo hormonal en la dilatación ureteral del embarazo, no obstante la interpretación se dificulta debido a incoherencias en los datos. Varios estudios han revelado un efecto inhibitorio de la **progesterona** sobre la función ureteral (Kumar, 1962). Se ha observado que la progesterona aumenta el grado de dilatación ureteral durante el embarazo y retrasa el ritmo de desaparición del hidrouréter en el posparto (Lubin y col., 1941). Sin embargo, en otros estudios no ha sido posible demostrar efectos de la progesterona sobre la actividad ureteral en animales (McNellis y Sherline, 1967) o en seres humanos (Lapides, 1948) y en otros tampoco se ha podido inducir cambios en la actividad ureteral de mujeres mediante la administración de estrógenos, de progesterona o de una mezcla de ambas drogas (Clayton y Roberts, 1973; Marchant, 1972). Aunque algunos investigadores han observado que los **estrógenos** aumentaban la actividad ureteral (Hundley y col., 1942), la mayoría no comprobó efectos estrogénicos en

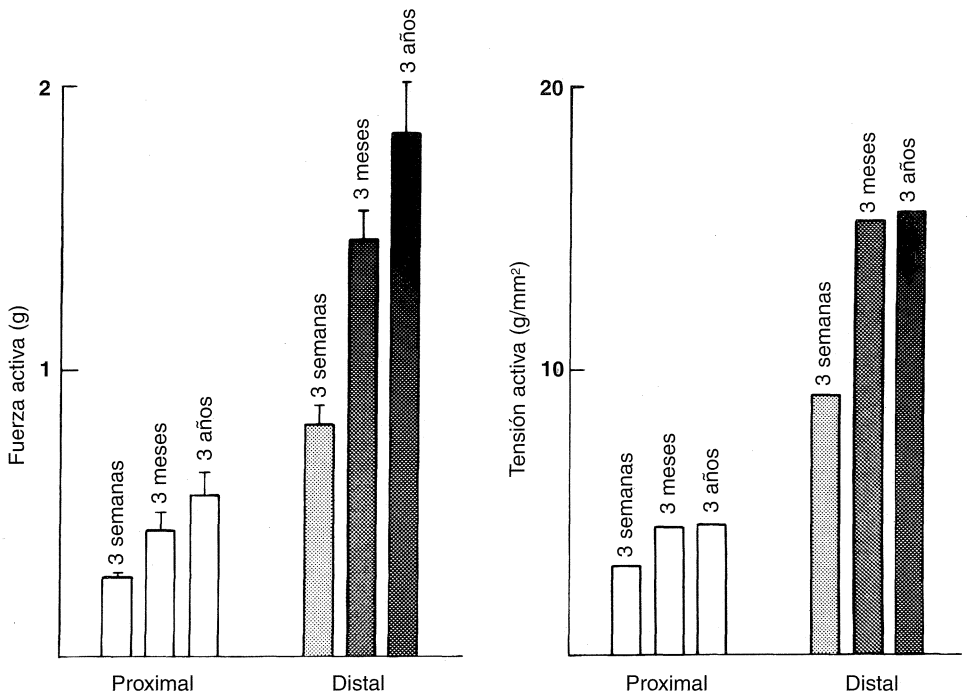


Fig. 11-26. Fuerza activa (contráctil) máxima y tensión activa máxima de segmentos ureterales proximales y distales de cobayo en función de la edad.

modelos animales (Abramson y col., 1953) o en seres humanos (Kumar, 1962). En consecuencia, el factor primario en el desarrollo de la hidronefrosis del embarazo parece ser la obstrucción, si bien existen algunas evidencias que sugieren la intervención de factores hormonales y obstructivos combinados (Fainstat, 1963).

EFECTOS DE LOS FÁRMACOS SOBRE EL URÉTER

El estudio de los efectos de los fármacos sobre el uréter requiere la comprensión de las propiedades anatómicas, fisiológicas y bioquímicas del uréter así como de los principios de acción del fármaco estudiado. Para que un fármaco produzca una respuesta determinada es necesario lograr y mantener una concentración adecuada de ese fármaco en su sitio de acción. Los factores que pueden afectar la atención de una concentración efectiva de fármaco en el sitio de acción son 1) la vía de administración y la distribución celular del fármaco, 2) la dosis del fármaco suministrado; 3) la biotransformación del fármaco, incluidos su metabolismo y su excreción, 4) la combinación del fármaco con las proteínas plasmáticas y tisulares y 5) los efectos de la edad y de la enfermedad sobre la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación del fármaco.

La literatura presenta abundante información confusa y conflictiva acerca de los efectos de los fármacos sobre el uréter. Hasta cierto punto las discrepancias en los datos disponibles se deben a procedimientos experimentales poco controlados o a intentos de comparar respuestas funcionales disímiles del uréter a un fármaco determinado. Para simplificar esta sección no intentaremos analizar la validez de cada estudio farmacológico ni fundamentar las discrepancias halladas en la literatura; preferimos presentar una revisión con la intención de ofrecer un consenso que, en ocasiones, puede adolecer de un sesgo personal. Además, el tema de los fármacos en relación con el sistema nervioso, el embarazo y una serie de estados patológicos ya fue abordado en secciones previas del presente capítulo. Se encuentra disponible una revisión más completa de los efectos de los fármacos sobre el uréter (Weiss, 1982).

Histamina y sus antagonistas

La histamina ejerce una acción dual sobre el músculo liso; es capaz de 1) provocar la liberación de catecolaminas desde las terminales nerviosas simpáticas y de 2) actuar directamente sobre los receptores situados en el interior del músculo liso. Además, la histamina puede tener efectos excitatorios o inhibitorios sobre la función ureteral. La mayor parte de los estudios ha mostrado un efecto excitatorio de la histamina sobre la función ureteral (Borgstedt y col., 1962; Sharkey y col., 1965; Vereecken, 1973; Benedito y col., 1991), hallazgo que puede variar según la especie (Tindall, 1972). El **efecto excitatorio de la histamina** sobre el uréter y la UUV sería **mediado por receptores H_1** que a su vez son inhibidos por la **mepiramina y la dimetindina, antagonistas de los receptores H_1** pero no por la cimetidina, antagonista del receptor H_2 (Benedito y col., 1991; Dodel y col., 1996). La 2-(2 piridil)etilamina, un agonista H_1, produce un aumento de la contractilidad ureteral (Dodel y col., 1996). El efecto excitatorio de la histamina sobre la UUV de las ovejas es bloqueado parcialmente por la escopolamina, lo que sugiere una acción estimulante indirecta de la histamina sobre los nervios parasimpáticos intramurales. Se ha demostrado que los antihistamínicos difenhidramina (Benadryl®) y tripelenamina inhiben los efectos de la histamina sobre el uréter (Borgsted y col., 1962; Sharkey y col., 1965). **El receptor H_2 media los efectos inhibito-**

rios de la histamina. La histamina y el agonista del receptor H_2, impromidina, producen relajación de segmentos ureterales precontraídos, acciones que son inhibidas por el **antagonista del receptor H_2, cimetidina** (Dodel y col., 1996).

Serotonina

Diferentes estudios han establecido que la serotonina (5 hidroxitriptamina) estimula (Vereecken, 1973), inhibe (Mazella y Schroeder, 1960) o no tiene efectos (Finberg y Peart, 1970) sobre una serie de preparados ureterales. Un estudio llevado a cabo en 1999 demostró que la 5 hidroxitriptamina induce contracciones dependientes de la concentración en segmentos ureterales humanos aislados (Gidener y col., 1999).

Cininas

Las cininas –calidina, eledoisina y bradicinina– aumentan la frecuencia de contracción y la presión intraluminal basal del uréter de perro (Boyarsky y col., 1966a, b; Labay y Boyarsky, 1966) y la bradicinina reduce la fuerza contráctil del uréter de oveja (Kaygisiz y col., 1995).

Analgésicos narcóticos

En una serie de preparados experimentales así como en seres humanos se halló que la morfina aumentaba el tono ureteral o la frecuencia y amplitud de las contracciones ureterales o ambas a la vez (Macht, 1916b; Gruber, 1928; Ockerblad y col., 1935; Vereecken, 1973). Sin embargo, en otros estudios no ha sido posible observar efectos de la morfina sobre la función ureteral (Gould y col., 1955; Kiil, 1957; Weinberg y Maletta, 1961; Ross y col., 1967).

La meperidina (Demerol®) parece tener efectos excitatorios similares sobre la actividad del uréter intacto de perro (Sharkey y col., 1968). Sin embargo, Kiil (1957) no observó efectos de la meperidina sobre la peristalsis ureteral en seres humanos. Si solo se consideran sus efectos sobre la actividad ureteral, no existen fundamentos para preferir morfina o meperidina en el tratamiento del cólico renal. Ambos agentes pueden tener efectos espasmogénicos ureterales que teóricamente disminuirían su valor en el manejo del cólico ureteral. Ciertamente, ninguno de los dos fármacos ejerce acciones espasmolíticas potencialmente valiosas; su eficacia en el tratamiento del cólico radica en sus efectos sobre el SNC, que producen disminución de la percepción de dolor.

Prostaglandinas

Las prostaglandinas derivan de los ácidos grasos y ejercen una variedad de acciones biológicas sobre distintos sistemas; sus efectos varían según la especie, el tipo de prostaglandina, el estado endocrinológico del tejido, las condiciones experimentales y el origen del músculo liso. **Las prostaglandinas "primarias" (PG), PGE_1, PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$, son sintetizadas a partir de un ácido graso; el ácido araquidónico, mediante reacciones enzimáticas en las que intervienen dos isoformas de la cicloxigenasa (COX), la COX-1 y la COX-2** (Vane, 1998). Estas reacciones enzimáticas pueden ser inhibidas por indometacina y aspirina y por una serie de inhibidores de la COX-1 y la COX-2.

La **indometacina** se ha utilizado en el manejo del cólico ureteral (Holmlund y Sjöden, 1978; Flannigan y col., 1983; Jönsson y col., 1987); sus efectos beneficiosos se deben probablemente a la inhibición que ejerce sobre la vasodilatación mediada por las prostaglandinas que se produce después de la obstrucción (Allen y col., 1978; Sjöden y col., 1982). Teóricamente la vasodilatación ocasionaría un incremento de la presión capilar glomerular y un aumento consiguiente de la presión pelviureteral. Al reducir la presión pelviureteral, y por ende la tensión de la pared pelviureteral, la indometacina puede resolver el componente doloroso del cólico renal que depende de la distensión del tracto urinario superior. El uso de la indometacina en el tratamiento del cólico renal representa un problema potencial, dado que la vasodilatación mediada por prostaglandinas ayuda a preservar la función renal; en consecuencia, la indometacina puede ofrecer alivio del dolor pero es potencialmente deletérea para la función renal (Perlmutter y col., 1993).

La PGE_1 inhibe la actividad del uréter de perro (Boyarsky y col., 1966; Wooster, 1971; Abrams y Feneley, 1976) y de cobayo (Vermue y Den Hertog, 1987). La inhibición de la actividad ureteral que ejerce la PGE_1 en el cobayo se asocia con un incremento de los niveles de cAMP (Vermue y Den Hertog, 1987). La PGE_1 activa la adenilciclasa en el uréter, lo que puede ocasionar el incremento de cAMP (Wheeler y col., 1986). Johns y Wooster (1975) sugirieron que los efectos inhibitorios de la PGE_1 sobre la actividad ureteral dependían del secuestro de Ca^{2+} en la superficie interna de la membrana celular, con el incremento consiguiente de la conducción externa del K^+ y la hiperpolarización de la membrana. Aunque algunos informes han indicado que la PGE_2 produce relajación del uréter (Vermue y Den Hertog, 1987), otros describen un efecto excitatorio de la PGE_2 sobre uréteres y músculo liso de la pelvis renal (Lundstam y col., 1985) de ovejas (Thulesius y Angelo-Khattar y col., 1985) y de seres humanos (Angelo-Khattar y col., 1985; Cole y col., 1988). En contraposición a los efectos inhibitorios de la PGE_1, la $PGE_{2\alpha}$ aumenta la frecuencia de la peristalsis ureteral en el perro (Boyarsky y Labay, 1969). El prostanoide PGI_2 es sintetizado en el urotelio del uréter (Ali y col., 1998). Se ha demostrado que los inhibidores de la COX como la indometacina inhiben la actividad de uréteres y de músculo liso (Lundstam y col., 1985; Zhang y Lang, 1994; Santicioli y col., 1995a) de la pelvis renal en ovejas (Thulesius y Angelo-Khattar, 1985) y en seres humanos (Angelo-Khattar y col., 1985; Cole y col., 1988).

Glucósidos cardiotónicos

El glucósido cardiotónico ouabaína tiene efectos sobre la actividad ureteral que parecen ser dependientes de la especie. En el uréter aislado de gato la ouabaína produce

un marcado incremento de la contractilidad, seguido habitualmente de un descenso tardío de la excitabilidad (Weiss y col., 1970). En el uréter de cobayo la ouabaína inhibe la actividad sin producir una potenciación preliminar de la contractilidad (Washizu, 1968; Hendrickx y col., 1975). Los efectos inhibitorios de la ouabaína se acompañan de un acortamiento de la duración del potencial de acción, una disminución del número de oscilaciones en la meseta del potencial de acción del cobayo y un descenso del PMR.

Antagonistas del calcio

Dado que el Ca^{2+} es necesario para el desarrollo del potencial de acción y para la contracción del uréter los agentes que bloquean el ingreso de Ca^{2+} a la célula deberían deprimir la función ureteral. Se ha demostrado la existencia en el uréter de sitios de unión (receptores) de antagonistas de canales del Ca^{2+} voltaje-dependientes, cuya densidad disminuye con la edad (Yoshida y col., 1992). **Estos canales del Ca^{2+} voltaje-dependientes**, dihidropiridina-sensibles, **de tipo L, parecen proveer la principal corriente interna para la generación del potencial de acción ureteral y la respuesta contráctil fásica** (Shuba, 1977; Brading y col., 1983; Aickin y col., 1984; Imaizumi y col., 1989; Lang, 1989). Las contracciones ureterales inducidas por potasio dependen del ingreso de Ca^{2+} a través de canales del Ca^{2+} voltaje-dependientes de tipo L (Maggi y Giuliani, 1995). La **dihidropiridina Bay K 8644, agonista de los canales del Ca^{2+}**, tiene un efecto excitatorio sobre la actividad ureteral (Maggi y col., 1994a) y potencia las contracciones inducidas por K^+. Los **bloqueantes de los canales del Ca^{2+} verapamilo, D-600** (un derivado metoxi del verapamilo), **diltiazem y nifedipina** han mostrado inhibir la actividad ureteral (Golenhofen y Lammel, 1972; Vereecken y col., 1975; Hertle y Nawrath, 1984; Hong y col., 1985; Sakanashi y col., 1985, 1986; Maggi y col., 1994a). Estos efectos inhibitorios se acompañan de descensos de la duración del potencial de acción, el número de oscilaciones de la meseta del potencial de acción del cobayo, la excitabilidad y el ritmo de elevación y amplitud del potencial de acción. Concentraciones altas de verapamilo y D-600 ocasionan un cese completo de la actividad eléctrica y mecánica.

Sustancias que abren los canales del potasio

La **cromakalima** y el **BRL 38227** son sustancias que abren los canales del potasio y ocasionan una hiperpolarización de las membranas de músculo liso y una inhibición de la actividad de la pelvis renal y del uréter (Kontani y col., 1993; Maggi y col., 1994c). Los efectos inhibitorios de la cromakalima son evitados por la **glibenclamida**, lo que demuestra la importancia de los canales del K^+ sensibles a glibenclamida en la generación de la actividad eléctrica ureteral (Maggi y col., 1994c). La activación de estos canales del K^+ puede disminuir la apertura de los canales del Ca^{2+} voltaje-sensibles que son importantes para la generación del potencial de acción ureteral y la respuesta contráctil (Cook y Quast, 1990).

Endotelinas

Las endotelinas son potentes péptidos vasoconstrictores que existen en tres isoformas: ET-1, ET-2 y ET-3. Estos péptidos interactúan con sus receptores específicos: ET_A, ET_B y ET_C. Se han identificado sitios de unión (receptores) de endotelinas en el uréter (Eguchi y col., 1991; Latifpour y col., 1995), que son principalmente del subtipo ET_A (Latifpour y col., 1995). La diabetes aumenta la expresión de los receptores ureterales de endotelina (Nakamura y col., 1997). Se ha demostrado que las endotelinas producen contracciones en uréteres aislados de cobayo y de cerdo (Eguchi y col., 1991; Maggi y col., 1992a).

Antibióticos

La ampicilina produce relajación del uréter y antagoniza los efectos estimulantes de cloruro de bario ($BaCl_2$), histamina, serotonina y carbacol sobre el uréter, lo que sugiere una acción directa sobre el músculo liso (Benzi y col., 1970b). El cloranfenicol, las isoxazolil penicilinas y la gentamicina también tienen efectos espasmolíticos sobre el uréter (Benzi y col., 1970a, 1971, 1973). Las tetraciclinas, por el otro lado, potencian los efectos contráctiles del $BaCl_2$ sobre el uréter (Benzi y col., 1973).

En la presente sección se ha intentado brindar una síntesis de los efectos de las clases principales de fármacos sobre la función ureteral. Muchos de los estudios mencionados fueron efectuados sobre modelos animales y la extrapolación de los datos al uréter humano intacto es a menudo difícil. En el contexto clínico la provisión relativamente escasa de sangre al uréter limita la distribución de los fármacos. Además, muchos fármacos potencialmente útiles en el manejo de los trastornos ureterales tienen potenciales efectos colaterales indeseables en las concentraciones requeridas para ejercer acción sobre el uréter.

BIBLIOGRAFÍA

Abrams PH, Feneley RCL: The actions of prostaglandins on the smooth muscle of the human urinary tract in vitro. Br J Urol 1976;47:909.

Abramson D, Caton WL Jr, Roly CC: The effect of relaxin on the excretion of diodrast in the castrate hysterectomized rabbit. Am J Obstet Gynecol 1953;65:644.

Adelstein RS, Pato MD, Conti MA: The role of phosphorylation in regulating contractile proteins. Adv Cyclic Nucleotide Res 1981;14:361.

Aickin CC: Investigation of factors affecting the intracellular sodium activity in the smooth muscle of guinea-pig ureter. J Physiol (Lond) 1987;385:483.

Aickin CC, Brading AF, Burdyga TV: Evidence for sodium-calcium exchange in the guinea-pig ureter. J Physiol (Lond) 1984;347:411.

Aickin CC, Brading AF, Walmsley D: An investigation of sodium-calcium exchange in the smooth muscle of guinea-pig ureter. J Physiol (Lond) 1987;391:325.

Akimolo M, Biancani P, Weiss RM: Comparative pressure-length-diameter relationships of neonatal and adult rabbit ureters. Invest Urol 1977; 14:297.

Alcaraz A, Vinaixa F, Tejedo-Mateu A, et al: Obstruction and recanalization of the ureter during embryonic development. J Urol 1991;145:410.

Ali M, Angelo-Khattar M, Thulesius L, et al: Urothelial synthesis of prostanoids in the ovine ureter. Urol Res 1998;26:171.

Allen JM, Rodrig J, Kerlie DJ, et al: Neuropeptide Y (NPY)-containing nerves in mammalian ureter. Urology 1990;35:81.
Allen JT, Vaughan ED Jr, Gillenwater JY: The effect of indomethacin on renal blood flow and ureteral pressure in unilateral ureteral obstruction in awake dogs. Invest Urol 1978;15:324.
Alquist RP: Study of adrenotropic receptors. Am J Physiol 1948;153:586.
Ancill RJ, Jackson DM, Redfern PH: The pharmacology of the rat ureter in vivo. Br J Pharmacol 1972;44:628.
Andersson RGG: Cyclic AMP and calcium ions in mechanical and metabolic responses of smooth muscle: Influence of some hormones and drugs. Aca Physiol Scand Suppl 1972;382:1.
Andersson R, Nilsson K: Cyclic AMP and calcium in relaxation in intestinal smooth muscle. Nat New Biol 1972;238:119.
Angelo-Khattar M, Thulesius O, Nilsson T, et al: Motility of the human ureter, with special reference to the eftect of indomethacin. Scand J Urol Nephrol 1985;19:261.
Araki T, Saruta T, Okano H, Mura M: Caspase activity is required for nephrogenesis in the developing mouse metanephros. Exp Cell Res 1999;248:423.
Backlund L, Grotte G, Reuterskiöld A: Functional stenosis as a cause of pelvi-ureteric obstruction and hydronephrosis. Arch Dis Child 1965;40:203.
Backlund L, Reuterskiöld AG: Activity in the dilated dog ureter. Scand J Urol Nephrol 1969a;3:99.
Backlund L, Reuterskiöld AG: The abnormal ureter in children. Scand J Urol Nephrol 1969b;3:219.
Barr L, Berger W, Dewey MM: Electrical transmission at the nexus between smooth muscle cells. J Gen Physiol 1968;51:347.
Benedito S, Prieto D, Rivera L, et al: Mechanisms implicated in the histamine response of the sheep ureterovesical junction. J Urol 1991;146:184.
Benzi G, Arrigoni E, Sanguinetti L: Antibiotics and ureter. III: Chloramphenicol. Arch Int Pharmacodyn Ther 1970a;185:329.
Benzi G, Arrigoni E, Sanguinetti L: Antibiotics and ureter. V: Gentamicin. Arch Int Pharmacodyn Ther 1971;189:303.
Benzi G, Arrigoni E, Sanguinetti L: Effect of antibiotics on the ureter motor activity. Jpn J Pharmacol 1973;23:599.
Benzi G, Bermudez E, Arrigoni E, Berte F: Antibiotics and the ureter. I: Ampicillin. Arch Int Pharmacodyn Ther 1970b;183:159.
Berridge MJ: Inositol trisphosphate and diacylglycerol as second messengers. Biochem J 1984;220:345.
Biancani P, Hausman M, Weiss RM: Effect of obstruction on ureteral circumferential force-length relations. Am J Physiol 1982;243:F204.
Biancani P, Onyski JH, Zabinski MP, Weiss RM: Force-velocity relationships of the guinea pig ureter. J Urol 1984;131:988.
Biancani P, Zabinski MP, Weiss RM: Bidimensional deformation of acutely obstructed in vitro rabbit ureter. Am J Physiol 1973;225:671.
Biancani P, Zabinski MP, Weiss RM: Time course of ureteral changes with acute and chronic obstruction. Am J Physiol 1976;231:393.
Blok C, van Venrooij GEPM, Coolsaet BLRA: Dynamics of the ureterovesical junction: A qualitative analysis of the ureterovesical pressure profile in the pig. J Urol 1985;134:818.
Borgstedt HH, Benjamin JA, Emmel VM: The role of histamine in ureteral function. J Pharmacol Exp Ther 1962;136:386.
Boyarsky S, Catacutan-Labay P, Pircher F: Effect of eledoisin, a polypeptide kinin, on ureteral peristalsis. Invest Urol 1966a;4:220.
Boyarsky S, Labay P: Ureteral motility. Annu Rev Med 1969;20:383.
Boyarsky S, Labay P, Gerber C: Prostaglandin inhibition of ureteral peristalsis. Invest Urol 1966b;4:9.
Boyarsky S, Labay P, Pfautz CJ: The effect of nicotine upon ureteral peristalsis. South Med J 1968;61:573.
Bozler E: The action potentials of visceral smooth muscle. Am J Physiol 1938; 124:502.
Bozler E: The activity of the pacemaker previous to the discharge of a muscular impulse. Am J Physiol 1942;136:543.
Brading AF, Burdyga THV, Scripnyuk ZD: The effects of papaverine on the electrical and mechanical activity of the guinea pig ureter. J Physiol (Lond) 1983;334:79.
Bredt DS, Snyder SH: Isolation of nitric oxide synthase, a calmodulin requiring enzyme. Proc Natl Acad Sci U S A 1990;87:682.
Bullock AJ, Wray S: The effects of metabolic inhibition on force, Ca^{2+} and pH, in guinea-pig ureteric smooth muscle. Pflugers Arch Eur J Physiol 1998a;435:240.
Bullock AJ, Wray S: Developmental and species differences in the response of the ureter to metabolic inhibition. Pflugers Arch 1998b; 436:443.
Burdyga ThV, Magura IS: Effects of temperature and Na^+ on the relaxation of phasic and tonic tension of guinea-pig ureter muscle. Gen Physiol Biophys 1988;7:3.
Burdyga ThV, Taggart MJ, Crichton C, et al: The mechanism of Ca^{2+} release from the SR of permeabilised guinea-pig and rat ureteric smooth muscle. Biochem Biophys Acta 1998;1402:109.
Burdyga ThV, Wray S: The effect of cyclopiazonic acid on excitation-contraction coupling in guinea-pig ureteric smooth muscle: Role of the sarcoplasmic reticulum. J Physiol (Lond) 1999;517:855.
Burnstock G: Structure of smooth muscle and its innervation. In Bulbring E, Brading AF, Jones AW, Tomita T (eds): Smooth Muscle. Baltimore, Williams & Wilkins, 1970, pp 1-69.
Butcher HR Jr, Sleator W Jr, Schmandt WL: A study of the peristaltic conduction mechanism in the canine ureter. J Urol 1957;78:221.
Casteels R: The relation between the membrane potential and the ion distribution in smooth muscle cells. In Bülbring E, Brading AF, Jones AW, Tomita T (eds): Smooth Muscle. Baltimore, Williams & Wilkins, 1970, pp 70-79.
Cervero F, Sann H: Mechanically evoked responses of afferent fibres innervating the guinea-pig's ureter: An in vitro study. J Physiol (Lond) 1989;412:245.
Cho YH, Biancani P, Weiss RM: Adenylyl and guanylyl nucleotide induced relaxation of ureteral smooth muscle. Fed Proc 1984;43:353.
Cho YH, Wheeler MA, Weiss RM: Ontogeny of phosphodiesterase and of calmodulin levels in guinea pig ureter. J Urol 1988;139:1095.
Clayton JD, Roberts JA: Radionuclide postpartum evaluation of the urinary tract during anovular therapy. Surg Gynecol Obstet 1973;137:215.
Cole RS, Fry CH, Shuttleworth KED: The action of the prostaglandins on isolated human ureteric smooth muscle. Br J Urol 1988;61:19.
Constantinou CE: Renal pelvic pacemaker control of ureteral peristaltic rate. Am J Physiol 1974;226:1413.
Constantinou CE, Djurhuus JC: Pyeloureteral dynamics in the intact and chronically obstructed multicalyceal kidney. Am J Physiol 1981; 241: R398.
Constantinou CE, Grenato JJ Jr, Govan DE: Dynamics of the upper urinary tract: Accommodation in the rate and stroke volume of ureteral peristalsis as a response to transient alteration in urine flow rate. Urol Int 1974;29:249.
Constantinou CE, Hrynczuk JR: Urodynamics of the upper urinary tract. Invest Urol 1976;14:233.
Constantinou CE, Silvert MA, Gosling J: Pacemaker system in the control of ureteral peristaltic rate in the multicalyceal kidney of the pig. Invest Urol 1977;14:440.
Constantinou CE, Yamaguchi O: Multiple-coupled pacemaker system in renal pelvis of the unicalyceal kidney. Am J Physiol 1981;241: R412.
Cook NS, Quast U: Potassium channel pharmacology. In Cook NS (ed): Potassium Channels. Chichester, England, Ellis Horwood Series in Pharmaceutical Technology, 1990, pp 181-258.
Cook WA, King LR: Vesicoureteral reflux. In Harrison J, Gittes RF, Perlmutter AD, et al (eds): Campbell's Urology, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1979, pp 1596- 1634,
Coolsaet BLRA, van Venrooij GEPM, Blok C: Detrusor pressure versus wall stress in relation to ureterovesical resistance. Neurourol Urodyn 1982;1:105.
Crowley AR, Byrne JC, Vaughan ED Jr, Marion DN: The eftect of acute obstruction on ureteral function. J Urol 1990;143:596.
Cussen LJ: The structure of the normal human ureter in infancy and childhood. A quantitative study of the muscular and elastic tissue. Invest Urol 1967;5:179.
Debruyne MJ, Wijdeveld PGAB, Koene RAP, et al: Uretero-neo-cystostomy in renal transplantation. Is an antireflux mechanism mandatory? Br J Urol 1978;50:378.
DelTacca M: Acetylcholine content of and release from isolated pelviureteral tract. Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol 1978;302: 293.
Dempsey EC, Newton AC, Mochly-Rosen D, et al: Protein kinase C isozymes and the regulation of diverse cell responses. Am J Physiol 2000;279:L429.
Dixon JS, Gosling JA: The fine structure of pacemaker cells in the pig renal calices. Anat Rec 1973;175:139.
Djurhuus JC, Constantinou CE: Chronic ureteric obstruction and its impact on the coordinating mechanisms of peristalsis (pyeloureteric pacemaker system). Urol Res 1982;10:267.

Djurhuus JC, Stage P: Percutaneous intrapelvic pressure registration in hydronephrosis during diuresis. Acta Chir Scand 1976;473:43.
Dodel RC, Hafner D, Borchard U: Characterization of histamine in the ureter of the dog. Eur J Pharmacol 1996;318:395.
Dokita S, Morgan WR, Wheeler MA, et al: N^G-nitro-L-arginine inhibits non-adrenergic, non-cholinergic relaxation in rabbit urethral smooth muscle. Life Sci 1991;48:2429.
Dokita S, Smith SD, Nishimoto T, et al: Involvement of nitric oxide and cyclic GMP in rabbit urethral relaxation. Eur J Pharmacol 1994; 269:269.
Draper JW, Zorgniotti AW: The eftect of banthine and similar agents on the urinary tract. N Y State J Med 1954;54:77.
Draper MH, Weidmann S: Cardiac resting and action potentials recorded with an intracellular electrode. J Physiol (Lond) 1951;115:74.
Dray A, Hankins MW, Yeats JC: Desensitization and capsaicin-induced release of substance P-like immunoreactivity from guinea-pig ureter un vitro. Neuroscience 1989;31:479.
Duarte-Escalante O, Labay P, Boyarsky S: The neurohistochemistry of mammalian ureter: A new combination of histochemical procedures to demonstrate adrenergic, cholinergic and chromaffin structures in ureter. J Urol 1969;101:803.
Edyvane KA, Smet PJ, Trussell DC. et al: Patterns of neuronal colocalisation of tyrosine hydroxylase, neuropeptide Y, vasoactive intestinal polypeptide, calcitonin gene-related peptide and substance P in human ureter. J Auton Nerv Syst 1994;48:241.
Edyvane KA, Trussell DC, Jonavicius J, et al: Presence and regional variation in peptide-containing nerves in the human ureter. J Auton Nerv Syst 1992;39:127.
Eguchi S, Kozuka M, Hirose S, et al: Unique contractile action of endothelins on porcine isolated ureter and characterization of the endothelin-binding sites. Biomed Res 1991;12:35.
Engelmann TW: Zur Physiologie des Ureters. Pflugers Arch 1869; 2:243.
Engelmann TW: Uber die electrische Erregung des Ureter, mit Bemerkungen uber die electrische Erregung im Allgemeinen. Pflugers Arch 1870; 3:247.
Fainstat T: Ureteral dilatation in pregnancy: A review. Obstet Gynecol Surg 1963;18:845.
Ferroni A, Blanchi D: Maximum rate of depolarization of single muscle fiber in normal and low sodium solutions. J Gen Physiol 1965;49:17.
Finberg JPM, Peart WS: Function of smooth muscle of the rat renal pelvis—response of the isolated pelvis muscle to angiotensin and some other substances. Br J Pharmacol 1970;39:373.
Flannigan GM, Clifford RPC, Carver RA, et al: Indomethacin—an alternative to pethidine in ureteric colic. Br J Urol 1983;55:6.
Foote JW, Blennerhassett JB, Wigglesworth FW, MacKinnon KJ: Observations on the ureteropelvic junction. J Urol 1970;104:252.
Fredericks CM, Anderson GF, Pierce JM: Electrical and mechanical responses of intact canine ureter to elevated intravesical pressure. Invest Urol 1972;9:496.
Fung YC: Peristaltic pumping: A bioengineering model. In Boyarsky S, Gottschalk CW, Tanagho EA, Zimskind PD (eds): Urodynamics. New York, Academic, 1971, pp 177-198.
Furchgott RF: Receptor mechanisms. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1964; 4:21.
Gardner SM, Wolf JS Jr, Nakada SY, et al: The unintubated ureterotomy endourologically revisited. J Urol 1996;156:1160.
George NJR, O'Reilly PH Jr, Barnard RJ, Blacklock NJ: Practical management of patients with dilated upper tracts and chronic retention of urine. Br J Urol 1984;56:9.
Gibbins IL, Furness JB, Costa M, et al: Co-localization of calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity with substance P in cutaneous vascular and visceral sensory neurons of guinea-pig. Neurosci Lett 1985;57: 125.
Gibbs OS: The function of the fowl's ureter. Am J Physiol 1929;87:594.
Gidener S, Gumustekin M, Kirkali Z: Pharmacological analysis of 5-hydroxytryptanine effects on human isolated ureter. Pharmacol Res 1999;39:487.
Goessl C, Grozdanovic Z, Knispel HH, et al: Nitroxergic innervation of the human ureterovesical junction. Urol Res 1995;23:189.
Golenhofen K, Lammel E: Selective suppression of some components of spontaneous activity in various types of smooth muscle by iproveratril (verapamil). Pflugers Arch 1972;331:233.
Gosling JA, Dixon JS: Morphologic evidence that the renal calyx and pelvis control ureteric activity in the rabbit. Am J Anat 1971;130:393.
Gosling JA, Dixon JS: Species variation in the location of upper urinary tract pacemaker cells. Invest Urol 1974-11:418.
Gosling JA, Dixon JS: Functional obstruction of the ureter and renal pelvis. A histological and electron microscopic study. Br J Urol 1978; 50:145.
Gosling JA, Waas ANC: The behavior of the isolated rabbit renal calix and pelvis compared with that of the ureter. Eur J Pharmacol 1971;16: 100.
Gottschalk CW, Mylle M: Micropuncture study of pressures in proximal tubules and peritubular capillaries of the rat kidney and their relation to ureteral and renal venous pressures. Am J Physiol 1956;185: 430.
Gould DW, Hsieh ACL, Tinckler LF: Behavior of isolated water-buffalo ureter. J Physiol (Lond) 1955;129:425.
Grana L, Kidd J, Idriss F, Swenson O: Effects of chronic urinary tract infection on ureteral peristalsis. J Urol 1965;94:652.
Green DF, Glickman MG, Weiss RM: Preliminary results with aminophylline as smooth muscle relaxant in percutaneous renal surgery. J Endourol 1987; 1 :243.
Griffiths DJ: The mechanics of urine transport in the upper urinary tract: 2. The discharge of the bolus into the bladder and dynamics at high rates of flow. Neurourol Urodyn 1983;2:167.
Griffiths DJ, Notschaele C: The mechanics of urine transport in the upper urinary tract: I. The dynamics of the isolated bolus. Neurourol Urodyn 1983;2: 155.
Gruber CM: The effect of morphine and papaverine upon the peristaltic and antiperistaltic contractions of the ureter. J Pharmacol Exp Ther 1928;33: 191.
Hanna MK: Some observations on congenital ureteropelvic junction obstruction. Urology 1978;12:151.
Hannappel J, Golenhofen K: The effect of catecholamines on ureteral peristalsis in different species (dog, guinea pig and rat). Pflugers Arch 1974;55:350.
Hausman M, Biancani P, Weiss RM: Obstruction induced changes in longitudinal force-length relations of rabbitt ureter. Invest Urol 1979; 17:223.
Hendren WH: A new approach to infants with severe obstructive uropathy; early complete reconstruction. J Pediatr Surg 1970;5:184.
Hendrickx H, Vereecken RL, Casteels R: The influence of potassium on the electrical and mechanical activity of the guinea pig ureter. Urol Res 1975;3: 155.
Hernández M, Barahona MV, Bustamante S, et al: A2B adenosine receptors mediate relaxation of the pig intravesical ureter: Adenosine modulation of non-adrenergic non-cholinergic excitatory neurotransmission. Br J Pharmacol 1999; 126:969.
Hernández M, Prieto D, Orensanz LM, et al: Nitric oxide is involved in the non-adrenergic, non-cholinergic inhibitory neurotransmission of the pig intravesical ureter. Neurosci Lett 1995;186:33.
Hernández M, Prieto D, Simonsen U, et al: Noradrenaline modulates smooth muscle activity of the isolated intravesical ureter of the pig through different types of adrenoceptors. Br J Pharmacol 1992;107:924.
Hernández M, Simonsen U, Prieto D, et al: Different muscarinic receptor subtypes mediating the phasic activity and basal tone of pig isolated intravesical ureter. Br J Pharmacol 1993;110:1413.
Hertle L, Nawrath H: Calcium channel blockade in smooth muscle of the upper urinary tract. I. Effects on depolarization-induced activation. J Urol 1984; 132: 1265.
Hertle L, Nawrath H: Stimulation of voltage-dependent contractions by calcium channel activator Bay K 8644 in the human urinary tract in vitro. J Urol 1989;141:1014.
Hill AV: The heat of shortening and the dynamic constants of 1 muscle. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1938;126:136.
Hodgkin AL: Ionic movements and electrical activity in giant nerve fibres. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1958;148:1.
Hoffman BF, Cranefield PF: Electrophysiology of the Heart. New York, McGraw-Hill, 1960.
Holmlund D, Hassler O: A method of studying the ureteral reaction to artificial concrements. Acta Chir Scand 1965;130:335.
Holmlund D, Sjöden JG: Treatment of ureteral colic with intravenous indomethacin. J Urol 1978; 120:676.
Hong KW, Biancani P, Weiss RM: Effect of age on contractility of guinea pig ureter. Invest Urol 1980;17:459.
Hong KW, Biancani P, Weiss RM: "On" and "off" responses of guinea pig ureter. Am J Physiol 1985;248:C165.

Hua X-Y, Lundberg JM: Dual capsaicin effects on ureteric motility: Low dose inhibition mediated by calcitonin gene-related peptide and high dose stimulation by tachykinins? Acta Physiol Scand 1986;128:453.

Hua X-Y, Theodorsson-Norheim E, Brodin E, et al: Multiple tachykinins (neurokinin A, neuropeptide K and substance P) in capsaicin-sensitive sensory neurons in the guinea pig. Regul Pept 1985;13:1.

Hua X-Y, Theodorsson-Norheim E, Lundberg JM, et al: Co-localization of tachykinins and calcitonin gene-related peptide in capsaicin-sensitive afferents in relation to motility effects on human ureter in vitro. Neuroscience 1987;23:693.

Hundley JM Jr, Diehl WK, Diggs ES: Hormonal influences upon the ureter. Am J Obstet Gynecol 1942;44:858.

Ichikawa S, Ikeda O: Recovery curve and conduction of action potentials in the ureter of the guinea pig. Jpn J Physiol 1960;10:1.

Imaizumi Y, Muraki K, Watanabe M: Ionic currents in single smooth muscle cells from the ureter of the guinea pig. J Physiol (Lond) 1989; 411:131.

Iselin CE, Alm P, Schaad NC, et al: Localization of nitric oxide synthase and hemoxygenase and functional effects of nitric oxide and carbon monoxide in the pig and human intravesical ureter. Neurourol Urodyn 1997; 16:209.

Johns A, Wooster MJ: The inhibitory effects of prostaglandin E, on guinea pig ureter. Can J Physiol Pharmacol 1975;53:239.

Jönsson P-E, Olsson AM, Petersson B-A, Johansson K: Intravenous indomethacin and oxycone-papaverine in the treatment of acute renal colic. A double-blind study. Br J Urol 1987;59:396.

Kaygisiz Z, Donmez T, Uyar R, et al: Prostaglandin-independent decrease of sheep ureler conractility induced by bradykinin. Renal Physiol Biochem 1995: 18 :49.

Kiil F: The Function of the Ureter and Renal Pelvis. Philadelphia, WB Saunders. 1957.

King WW, Cox CE: Bacterial inhibition of ureteral smooth muscle contractility. I. The effect of common urinary pathogen and endotoxin in an in vitro system. J Urol 1972;108:700.

Kirkali Z, Esen AA, Hayran M, et al: The effect of extracorporeal electromagnetic shock waves on the morphology and contractility ot rabbit ureter. J Urol.1995;154:1939.

Kirkland IS, Ross JA, Edmond P, Long WJ: Ureteral function in vesicoureteral reflux. Br J Urol 1971;43:289.

Kobayashi M: Conduction velocity in various regions of the ureter. Tohoku J Exp Med 1964:83:220.

Kobayashi M: Effects of Na and Ca on the generation and conduction of excitation in the ureter. Am J Physiol 1965 208:715.

Kobayashi M: Effect of calcium on electrical activity in mooth muscle cells of cat ureter. Am J Physiol 1969,216:1279.

Kobayashi M, Irisawa H: Effect of sodium deficiency on the action potential of the smooth muscle of ureter. Am J Physiol 1964;206:05.

Kof SA, Thrall JH: Diagnosis of obstruction in experimemal hydroureteronephrosis. Urology 1981a;17:570.

Koff SA, Thrall JH: The diagnosis of obstruction in experimental hydroureteronephrosis: Mechanism for progressive urinary tract dilation. Invest Urol 1981b;19:85.

Kontani H, Ginkawa M, Sakai T: A simple method for measurement of ureteric peristaltic function in vivo and the eftects of drugs acting ion channels applied from the ureter lumen in anesthetized rats. Jpn J Pharmacol 1993:62:331.

Kubacz GJ, Calchpole BN: The role of adrenergic blockade in the treatment of ureteral colic. J Urol 1972;107:949.

Kumar D: In vitro inhibitory effect of progesterone on extrauterine smooth muscle. Am J Obstet Gynecol 1962;84:1300.

Kunyama H: The influence of potassium, sodium, and chloride on the membrane potential of the smooth muscle of taenia coli. J Physiol (Lond) 1963;166:15.

Kunyama H. Osa T, Toida N: Membrane properties of the smooth muscle of guinea-pig ureter. J Physiol (Lond) 1967;191:225.

Kunyama H, Tomita T: The action potential in the smooth muscle of the guinea pig taenia coli and ureter studied by the double sucrose-gap method. J Gen Physiol 1970;55:147.

Labay P, Boyarsky S: Bradykinin: Effect on ureteral peristalsis. Science 1966: 151 :78.

Labay P, Boyarsky S: The effecy of topical nicotine on ureteral peristalsis. JAMA 1967;200:209.

Labay PC, Boyarsky S, Herlong JH: Relation of adrenal to ureteral function. Fed Proc 1968;27:444.

Laird JM, Roza C, Cervero F: Effects of artificial calculosis on rat ureter motility: Peripheral contribution to the pain of ureteric colic. Am J Physiol 1997:272:R1409.

Lammers WJEP, Ahmad HR, Arafat K: Spatial and temporal variations in pacemaking and conduction in the isolaled renal pelvis. Am J Physiol 1996:270:F567.

Lamont C, Burdyga ThV, Wray S: Intracellular Na measurement in smooth muscle using SBFI-changes in [Na^+], Ca^{2+} and force in normal and Na^+-loaded ureter. Pflugers Arch 1998;435:523.

Lang RJ: Identification of the major membrane currents in freshly dispersed single smooth muscle cells of guinea-pig ureter. J Physiol (Lond) 1989:412:375.

Lang RJ: The whole cell Ca^{2+} channel current in single smooth muscle cells of the guinea-pig ureter. J Physiol (Lond) 1990;423:453.

Lang RJ, Exintaris B, Teele ME, et al: Electrical basis of peristalsis in the mammalian upper urinary tract. Clin Exp Pharmacol Physiol 1998;25:310.

Lang RJ, Zhang Y: The effect of K channel blockers on the spontaneous electrical and contractile activity in the proximal renal pelvis of the guinea pig. J Urol 1996;155:332.

Lapides J: The physiology of the intact human ureter. J Urol 1948;59:501.

Lalifpour J, Fukumoto Y, Weiss RM: Regional differences in the density and subtype specificity of endothelin receptors in rabbit urinary tract. Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol 1995;352:459.

Latifpour J, Kondo S, O Hollaren B, et al: Autonomic receptors in urinary tract: Sex and age differences. J Pharmacol Exp Ther 1990 253:661.

Latifpour J, Morita T, O Hollaren B, et al: Characterization of autonomic receptors in neonatal urinary tract smooth muscle. Dev Pharm Ther 1989;13:1.

Lee BR, Silver RJ, Partin AW, et al: A quantitative histologic analysis of collagen subtypes: The primary obstructed and refluxing megaureter of childhood. Urology 1998;51:820.

Libertino JA, Weiss RM: Ultrastructure of human ureter. J Urol 1972: 108:71.

Londos C, Cooper DMF, Rodbell M: Receptor-mediated stimulation and inhibition of adenylate cyclases: The fal cell as a model system. Adv Cycl Nucl Res 1981:14:163.

Longrigg N: Autonomic innervation of the renal calyx. Br J Urol 1974;46:357.

Longrigg N: Minor calyce as primary pacemaker sites for ureteral activity in man. Lancet 1'75:1:251.

Lubin S, Drexler LS, Bilotta WA: Post-partum pyeloureteral changes following hormone administration. Surg Gynecol Obstet 1941;73: 391.

Lundstam S, Jönsson O, Kihl B, Pettersson S: Prostaglandin synthetase inhibiton of renal pelvic mooth muscle in the rabbit. Br J Urol 1985; 57:390.

Macht DI: On the pharmacology of the ureter. II. Actions of drugs affecting the sacral autonomics. J Pharmacol Exp Ther 1916a;8:261.

Macht DI: On the pharmacology of the ureter. III. Action of the opium alkaloids. J Pharmacol Exp Ther 1916b;9:197.

Maggi CA: Tachykinis and calcitonin gene-relaled peptide (CGRP) a co-transmitters released from peripheral endings of sensory nerves. Prog Neurobiol 1995;45:1.

Maggi CA, Giuliani S: The neurotransmitter role of CGRP in the rat and guinea-pig ureter: Effect of a CGRP antagonist and species related differences in the action of omega conotoxin on CGRP release from primary afferents. Neuroscience 1991:43:261.

Maggi CA, Giuliani S: Nonadrenergic noncholinergic excitatory innervation of the guinea pig renal pelvis. Involvement of capsaicin-sensitive primary afferent neurons. J Urol 141:139-1,1992.

Maggi CA, Giuliani S: A thiorphan-sensitive mechanism regulates the action of both exogenous and endogenous calcitonin gene-related peptide (CGRP) in the guinea-pig ureter. Regul Pept 1994:51:263.

Maggi CA, Giuliani S: A pharmacological analysis of calcium channel involved in phasic and tonic responses of the guinea-pig ureter to high potassium. J Auton Pharmacol 1995;15:55.

Maggi CA, Giuliani S, Samicioli P: Effect of Bay K8644 and ryanodine on the refractory period, action potential and mechanical response of the guinea-pig ureter to electrical slimulation. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol 1994a;349:510.

Maggi CA, Giuliani S, Santicioli P: Multiple mechanisms in the smooth mucle relaxant action of calcitonin gene-related peptide

(CGRP) in the guinea-pig ureter. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol 1994b; 350:537.
Maggi CA, Giuliani S, Santicioli P: Effect of cromakalim and glibenclamide on spontaneous and evoked motility of the guinea-pig isolated renal pelvis and ureter. Br J Pharmacol 1994c;111:687.
Maggi CA, Giuliani S, Santicioli P: Effect of the Ca^{2+}-ATPase inhibitor, cyclopiazonic acid, on electromechanical coupling in the guinea-pig ureter. Br J Pharmacol 1995;114:127.
Maggi CA, Giuliani S, Santicioli P, Brading AF: Role of intracellular calcium in K channel opener action of CGRP in the guinea-pig ureter. Br J Pharmacol 1996 114: 1493.
Maggi CA, Meli A: The sensory-efferent function of capsaicin-sensitive sensory neurons. Gen Pharmacol 1988;19:1.
Maggi CA, Sanlicioli P, delBianco E, Giuliani S: Local motor responses to bradykinin and bacterial chemotactic peptide formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (FMLP) in the guinea-pig isolated renal pelvis and ureter. J Urol 1992a;148:1944.
Maggi CA, Santicioli P, Giuliani S, et al: The motor effect of the capsaicin-sensitive inhibitory innervation of the rat ureter. Eur J Pharmacol 1986;126:333.
Maggi CA, Theodorsson E, Santicioli P, Giuliani S: Tachykins and calcitonin gene-related peptides as co-transmitters in local motor responses produced by sensory activation in the guinea pig isolated renal pelvis. Neuroscience 1992b;46:549.
Mahadevappa VG, Holub BJ: Degradation of different molecular species of phosphatidylinositol in thrombin-stimulated human platelets. J Biol Chem 1980; 123:742.
Maizels M, Stephens FD: Valves of the ureter as a cause of primary obstruction of the ureter: Anatomic, embryologic, and clinical aspects. J Urol 1980;123:742.
Makker SP, Tucker AS, Izant RJ Jr, Heymann W: Nonobstructive hydronephrosis and hydroureter associated with peritonitis. N Engl J Med 1972;287:535.
Marchant DJ: Effects of pregnancy and progestational agents on the urinary tract. Am J Obstet Gynecol 1972;112:487.
Mazzella H, Schroeder G: Ureteral contractility in the dog and the influence of drugs. Arch Int Pharmacodyn Ther 1960;128:291.
McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM: Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. J Urol 1981;126:205.
McGuire EJ: Physiology of the lower urinary tract. Am J Kidney Dis 1983;2:402.
McLeod DG, Reynolds DG, Swan RG: Adrenergic mechanisms in the canine ureter. Am J Physiol 1973;224:1054.
McNellis D, Sherline DM: The rabbit ureter in pregnancy and after norehynodrel-mestranol administration. A radiographic and histologic study. Obstet Gynecol 1967;30:336.
Meini S, Santicioli P, Maggi CA: Propagation of impulses in the guinea-pig ureter and its blockade by calcitonin gene-related peptide (CGRP). Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1995;351:79.
Melick WF, Brodeur AE, Herbig F, Naryka JJ: Use of a ureteral pacemaker in the treatment of ureteral reflux. J Urol 1966;95:184.
Melick WF, Naryka JJ, Schmidt JH: Experimental studies of ureteral peristaltic patterns in the pig. II. Myogenic activity of the pig ureter. J Urol 1961;86:46.
Moon YT, Kerbl K, Pearle MS, et al: Evaluation of optimal stent size after endourologic incision of ureteral strictures. J Endourol 1995; 9:15.
Morales PA, Crowder CH, Fishman AP, Maxwell MH: The response of the ureter and pelvis to changing urine flows. J Urol 1952;67:484.
Morita T, Ishizuka G, Tsuchida S: Initiation and propagation of stimulus from the renal pelvic pacemaker in pig kidney. Invest Urol 1981;19: 157.
Morita T, Wada I, Saeki H, et al: Ureteral urine transport: Changes in bolus volume, peristaltic frecuency, intraluminal pressure and volume of flow resulting from autonomic drugs. J Urol 1987;137:132.
Morita T, Wheeler MA, Weiss RM: Effects of noradrenaline, isoproterenol, and acetylcholine on ureteral resistance. J Urol 1986;135:1296.
Muraki K, Imaizumi Y, Watanabe M: Sodium currents in smooth muscle cells freshly isolated from stomach fundus of the rat and ureter of the guirea pig. J Physiol (Lond) 1991;442:351.
Murakumo M, Nonomura K, Yamashita T, et al: Structural changes of collagen components and diminution of nerves in congenital ureteropelvic junction obstruction. J Urol 1997;157:1963.
Murnaghan GF: The dynamics of the renal pelvis and ureter with reference to congenital hydronephrosis. Br J Urol 1958;30:321.
Nakamura I, Saito M, Fukumoto Y, et al: Experimental diabetes up regulates the expression of ureteral endothelin receptors. Peptides 1997;18:1091.
Nernst W: Zur Theorie des elektrischen Reizes. Arch Ges Physiol 1908;122:275.
Nishizuka Y: The role of protein kinase C in cell surface signal transduction and tumor production. Nature 1984;308:693.
Ockerblad NF, Carlson HE, Simon JF: The effect of morphine upon the human ureter. J Urol 1935;33:356.
O'Conor VJ Jr, Dawson-Edwards P: Role of the ureter in renal transplantation. I: Studies of denervated ureter with particular reference to ureteroureteral anastomosis. J Urol 1959;82:566.
Paquin AJ Jr: Ureterovesical anastomosis: The description and evaluation of a technique. J Urol 1959;82:573.
Park S, Rasmussen H: Activation of tracheal smooth muscle contraction: Synergism between Ca^{2+} and activators of protein kinase C. Proc Natl Acad Sci U S A 1985;82:8835.
Patacchini R, Santicioli P, Zagorodynuk V, et al: Excitatory motor and electrical effects produced by tachykinins in the human and guinea-pig isolated ureter and guinea-pig renal pelvis. Br J Pharmacol 1998; 125:987.
Perlmutter A, Miller L, Trimble LA, et al: Toradol and NSAID used for renal colic, decreases renal perfusion and ureteral pressure in a canine model of unilateral ureteral obstruction. J Urol 1993;149:926.
Peters HJ, Eckstein W: Possible pharmacological means of treating renal colic. Urol Res 1975;3:55.
Phillips JL, Wheeler MA, Weiss RM: Differential nitric oxide synthase (NOS) activity in developing fetal pig ureterovesical junction. FASEB J 1995;9:A679.
Prieto D, Hernández M, Rivera L, et al: Distribution and functional effects of neuropeptide Y on equine ureteral smooth muscle and resistance arteries. Regul Pept 1997;69:155.
Prieto D, Simonsen U, Martín J, et al: Histochemical and functional evidence for a cholinergic innervation of the equine ureter. J Auton Nerv Sys 1994;47:159.
Primbs K: Untersuchungen uber die Einwirkung von Baktenentoxinen auf der uberlebenden Meerschweinchenureter. Z Urol Chir 1913;1:600.
Prosser CL, Smith CE, Melton CE: Conduction of action potentials in the ureter of the rat. Am J Physiol 1955;181:651.
Reid RE, Herman R, Teng C: Attempts at altering ureteral activity in the unanesthetized, conditioned dog with commonly employed drugs. Invest Urol 1976;12:74.
Reuterskiold AG: Ureteric pressure variations at different flow rates and varying bladder pressures in normal dogs. Acta Soc Med Uppsala 1969; 74:94.
Reuterskiold AG: The abnormal ureter in children. II. Perfusion studies on the refluxing ureter. Scand J Urol Nephrol 1970;4:99.
Rivera L, Hernández M, Benedito S, et al: Mediation of contraction and relaxation by alpha- and beta-adrenoceptors in the ureterovesical junction of the sheep. Res Vet Sci 1992;52:57.
Roberts JA: Experimental pyelonephritis in the monkey. III. Pathophysiology of ureteral malfunction induced by bacteria. Invest Urol 1975;13:117.
Roberts JA: Hydronephrosis of pregnancy. Urology 1976;8:1.
Rose JG, Gillenwater JY: Pathophysiology of ureteral obstruction. Am J Physiol 1973;225:830.
Rose JG, Gillenwater JY: The effect of adrenergic and cholinergic agents and their blockers upon ureteral activity. Invest Urol 1974;11:439.
Rose JG, Gillenwater JY: Effects of obstruction upon ureteral function. Urology 1978;12:139.
Rosen DE, Constantinou CE, Sands JP, Govan DE: Dynamics of the upper urinary tract: Effects of changes in bladder pressure on ureteral peristalsis. J Urol 1971;106:209.
Ross JA, Edmond P, Griffiths JM: The action of drugs on the intact human ureter. Br J Urol 1967;39:26.
Ross JA, Edmond P, Kirkland IS: Behavior of the Human Ureter in Health and Disease. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1972.
Russo-Gil D, Coca-Payeras A, Tejedo-Maten A: Obstruction and normal re-canalization of the ureter in the human embryo, its relation to congenital ureteric obstruction. Eur Urol 1975;1:287.
Sakanashi M, Kato T, Miyamoto Y, et al: Comparison of the effects of nifedipine on ureter and coronary artery isolated from the dog. Drug Res 1985;35:584.

Sakanashi M, Kato T, Miyamoto Y, et al: Comparative effects of diltiazem and glycerol trinitrate on isolated ureter and coronary artery of the dog. Pharmacology 1986;32:11.
Sala NL, Rubi RA: Ureteral function in pregnant women. II. Ureteral contractility during normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1967; 99:228.
Sann H: Chemosensitivity of nociceptive, mechanosensitive afferent nerve fibres in the guinea-pig ureter. Eur J Neurosci 1998;10:1300.
Sann H, Rossler W, Hammer K, Pierau Fr-K: Substance P and calcitonin gene-related peptide in the ureter of chicken and guinea-pig: Distribution, binding sites and possible functions. Neuroscience 1992;49:699.
Santicioli P, Carganico G, Meini S. et al: Modulation by stereoselective inhibition of cyclooxygenase of electromechanical coupling in the guinea-pig isolated renal pelvis. Br J Pharmacol 1995a;114:1149.
Santicioli P, Maggi CA: Inhibitory transmitter action of CGRP in guinea-pig ureter via activation of glibenclamide-sensitive K^+ channels. Br J Pharmacol 1994; 113 :588.
Santicioli P, Morbidelli L, Parenti A, et al: Calcitonin gene-related peptide selectively increases cAMP levels in the guinea-pig ureter. Eur J Pharmacol 1995b;289:17.
Satani Y: Experimental studies of the ureter. Am J Physiol 1919;49:474.
Schick E, Tanagho EA: The effect of gravity on ureteral peristalsis. J Urol 1973; 109: 187.
Schultz K, Bohme E, Volker AWK, Schultz G: Relaxation of hormonally stimulated smooth muscular tissues by the 8-bromo derivative of cyclic GMP. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1979;306:1.
Schweitzer FAW: Intrapelvic pressure and renal function studies in experimental chronic partial ureteric obstruction. Br J Urol 1973;45:2.
Sessa W: The nitric oxide family of proteins. J Vasc Res 1994;31:131.
Sharkey J, Boyarsky S, Catacutan-Labay P, Martinez J: The in vivo effects of histamine and Benadryl on the peristalsis of the canine ureter and plasma potassium levels. Invest Urol 1965;2:417.
Sharkey J, Kaplan N, Newman HR, Elkin M: The role of potassium in ureteral physiology and pharmacology. Invest Urol 1968;6:119.
Shiratori T, Kinoshita H: Electromyographic studies on urinary tract. III. Influence of pinching and cutting the ureters of dogs on their EMGs. Tohoku J Exp Med 1961;73:159.
Shuba MF: The effect of sodium-free and potassium-free solutions, ionic current inhibitors and ouabain on electrophysiological properties of smooth muscle of guinea-pig ureter. J Physiol (Lond) 1977;264: 837.
Sivula A, Lehtonen T: Spontaneous passage of artificial concretions applied in the rabbit ureter. Scand J Urol Nephrol 1967:1:259.
Sjöden JG, Wahlberg J, Persson AEG: The effect of indomethacin on glomerular capillary pressure and pelvic pressure during ureteral obstruction. J Urol 1982:127:1017.
Smet PJ, Edyvane KA, Jonavicius J, Marshall VR: Colocalization of nitric oxide synthase with vasoactive intestinal peptide, neuropeptide Y, and tyrosine hydroxylase in nerves supplying the human ureter. J Urol 1994 152:1292.
Smith RD, Eisner DA, Wray S: The effect of changing intracellular pH on calcium and potassium currents in smooth muscle cells from the guinea-pig ureter. Pflugers Arch 1998;435:518.
Smith SD, Wheeler MA, Nishimoto T, Weiss RM: The differential expression of nitric oxide synthase in guinea-pig urinary tract. J Urol 1993:149:248A.
Stief CG, Taher A, Meyer M, et al: A possible role of nitric oxide (NO) in the relaxation of renal pelvis and ureter. J Urol 1993;149:492A.
Stief CG, Taher A, Truss M. et al: Phosphodiesterase isoenzymeb in human ureteral smooth muscle: Identification, characterization, and functional effects of various phosphodiesterase inhibitors in vitro. Urol Int 1995;55:183.
Stief CG, Uckert S, Truss MC. et al: A possible role for nitric oxide in the regulation of human ureteral smooth muscle tone in vitro. Urol Res 1996;24:333.
Struthers NW: The role of manometry in the investigation of pelviureteral function. Br J Urol 1969;41:129.
Struthers NW: An experimental model for evaluating drug effects on the ureter. Br J Urol 1973;45:23.
Struthers NW: The effect of E. coli and E. coli endotoxin on peristalsis in the canine ureter. Urol Res 1976;4:107.
Sui JL, Kao CY: Roles of Ca^{2+} and Na^+ in the inward current and action potentials of guinea pig ureteral myocytes. Am J Physiol 1997a; 272:C535.
Sui JL, Kao CY: Properties of inward calcium current in guinea pig ureteral myocytes. Am J Physiol 1997b;272:C543.
Sui JL, Kao CY: Roles of outward potassium currents in the action potentials of guinea pig ureteral myocytes. Am J Physiol 1997c;273:C962.
Takago K, Takayanagi I, Tomiyama A: Actions of dibutyryl cyclic adenosine monophosphate, papaverine, and isoprenaline on intestinal smooth muscle. Jpn J Pharmacol 1971 :21 :477.
Tamaki M, Iwanaga T, Sato S, Fujita T: Calcitonin gene-related peptide (cGRp)—immunoreactive nerve plexuses in the renal pelvis and ureter of rats. Cell Tissue Res 1992:267:29.
Tanagho EA: Ureteral embryology, developmental anatomy and myology. In Boyarsky S, et al (eds): Urodynamics. New York, Academic, 1971, pp 3-27.
Tanagho EA, Hutch JA, Meyers FH, Rambo ON Jr: Primary vesicoureteral reflux: Experimental studies of its etiology. J Urol 1965 93:165.
Tanagho EA, Meyers FH, Smith DE: The trigone: Anatomical and physiological considerations. 1. In relation to the ureterovesical junction. J Urol 1968;100:623.
Teele RL, Lebowitz RL, Colodny AH: Reflux into the unused ureter. J Urol 1976;115:310.
Thulesius O, Angelo-Khattar M: The effect of indomethacin on the motility of isolated sheep ureters. Acta Pharmacol Toxicol 1985:56:298.
Thulesius O, Angelo-Khanar M, Sabha M: The effect of ureteral distension on peristalsis: Studies on human and sheep ureters. Urol Res 1989;17:385.
Thulesius O, Araj G: The effect of uropathogenic bacteria on ureteral motility. Urol Res 1987:15:273.
Tindall AR: Preliminary observations on the mechanical and electrical activity of the rat ureter. J Physiol (Lond) 1972:223:633.
Toguri AG, Fournier G: Factors influencing the pressure-flow perfusion system. J Urol 1982;127:1021.
Tomiyama Y, Hayakawa K, Shinagawa K, et al: Beta-adrenoceptor subtypes in the ureteral smooth muscle of rats, rabbits and dogs. Eur J Pharmacol 1998;352:269.
Traut HF, Kuder A: Inflammation of the upper urinary tract complicating the reproductive period of woman. Collective review. Int Abst Surg 1938;67:568.
Triner L, Nahas GG, Vulliemoz Y, et al: Cyclic AMP and smooth muscle function. Ann N Y Acad Sci 1971;185:458.
Tsuchida S, Yamaguchi O: A constant electrical activity of the renal pelvis correlated to ureteral peristalsis. Tohoku J Exp Med 1977;121: 133.
Tsuchiya T, Takei N: Pressure responses and conduction of peristaltic wave in guinea-pig ureter. Jpn J Physiol 1990;40:139.
Uehara Y, Burnstock G: Demonstration of "gap junctions" between smooth muscle cells. J Cell Biol 1970:44:215.
Ueno A, Kawamura T, Ogawa A, Takayasu H: Relation of spontaneous passage of ureteral calculi to size. Urology 1977 10:544.
Vane JR: Cyclooxygenase 1 and 2. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1998; 38:97.
Van Mastrigt R, van de Wetering J, Glerum JJ: Influence of temperature and stimulus interval variations on the propagation of contractions in the pig ureter. Urol Int 1986;41:266.
Van Wagenen G, Jenkins RH: An experimental examination of factors causing ureteral dilatation of pregnancy. J Urol 1939;42:1010.
Vaughan ED Jr, Shenasky JH II, Gillenwater JY: Mechanism of acute hemodynamic response to ureteral occlusion. Invest Urol 1971;9:109.
Vela-Navarrete R: Percutaneous intrapelvic pressure determinations in the study of hydronephrosis. Invest Urol 1971;8:526.
Vereecken RL: Dynamical Aspects of Urine Transport in the Ureter. Acco, Louvain, 1973.
Vereecken RL, Derluyn J, Verduyn H: The viscoelastic behavior of the ureter during elongation. Urol Res 1973;1:15.
Vereecken RL, Hendrickx H, Casteels R: The influence of calcium on the electrical and mechanical activity of the guinea pig ureter. Urol Res 1975:3: 149.
Vermue NA, Den Hertog A: The action of prostaglandins on ureter smooth muscle of guinea pig. Eur J Pharmacol 1987:142:163.
Vesin MF, Harbon S: The effects of epinephrine, prostaglandins and their antagonists on adenosine cyclic 3',5'-monophosphate concentrations on motility on the rat uterus. Mol Pharmacol 1974;10:457.
Wang Y, Puri P, Hassan J, et al: Abnormal innervation and altered nerve growth factor messenger ribonucleic acid expression in ureteropelvic junction obstruction. J Urol 1995:154:679.

Washizu Y: Grouped discharges in ureter muscle. Comp Biochem Physiol 1966- 19:713.
Washizu Y: Membrane potential and tension in guinea-pig ureter. J Pharmacol Exp Ther 1967 158:445.
Washizu Y: Ouabain on excitation contraction in guinea pig ureter. Fed Proc 1968 27:662.
Watterson DM, Harrelson WG Jr, Keller PM, et al: Structural similarities between the Ca^{2+}-dependent regulatory proteins of 3':5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase and actomyosin ATPase. J Biol Chem 1976;251:4501.
Weinberg SR: Ureteral function. I. Simultaneous monitoring of ureteral peristalsis. Invest Urol 1974;12:103.
Weinberg SR, Maletta JJ: Measurement of peristalsis of the ureter and its relation to drugs. JAMA 1961;175:109.
Weiss RM: Ureteral function. Urology 1978;12:114.
Weiss RM: Clinical implications of ureteral physiology. J Urol 1979;121: 401.
Weiss RM: Pharmacology of the ureter. In Finkbeiner AE, Barbour GL, Bissada NK (eds): Pharmacology of the Urinary Tract and Male Reproductive System. New York, Appleton-Century-Crohs, 1982, pp 137-173.
Weiss RM, Bassett AL, Hoffman BF: Effect of ouabain on contractility of the isolated ureter. Invest Urol 1970;8:161.
Weiss RM, Bassett AL, Hoffman BF: Dynamic length-tension curves of cat ureter. Am J Physiol 1972;222:388.
Weiss RM, Bassett AL, Hoffman BF: Adrenergic innervation of the ureter. Invest Urol 1978;16:123.
Weiss RM, Biancani P: A rationale for ureteral tapering. Urology 1982: 20:482.
Weiss RM, Biancani P: Characteristics of normal and refluxing ureterovesical junctions. J Urol 1983;129:858.
Weiss RM, Biancani P, Zabinski MP: Adrenergic control of ureteral tonus. Invest Urol 1974;12:30.
Weiss RM, Hardman JG, Wells JN: Resistance of a separated form of canine ureteral phosphodiesterase activity to inhibition by xanthines and papaverine. Biochem Pharmacol 1981;30:2371.
Weiss RM, Vulliemoz Y, Verosky M, et al: Adenylate cyclase and phosphodiesterase activity in rabbit ureter. Invest Urol 1977;15:15.
Weiss RM, Wagner ML, Hoffman BF: Localization of pacemaker for peristalsis in the intact canine ureter. Invest Urol 1967;5:42.
Weiss RM, Wagner ML, Hoffman BF: Wenckebach periods of the ureter. A further note on the ubiquity of the Wenckebach phenomenon. Invest Urol 1968:5:463.
Weiss RM, Wheeler MA: Insulin activation of cyclic AMP phosphodiesterase in intact ureteral segments. J Pharmacol Exp Ther 1988; 247:630.
Wharton LR: The innervation of the ureter, with respect to denervation. J Urol 1932:28:639.
Wheeler MA, Cho YH, Hong KW, Weiss RM: Age-dependent alterations in beta-adrenergic receptor function in guinea-pig ureter. Prog Clin Biol Res 1990;327:711.
Wheeler MA, Housman A, Cho YH, Weiss RM: Age dependence of adenylate cyclase activity in guinea pig ureter homogenate. J Pharmacol Exp Ther 1986;239:99.
Whitaker RH: Methods of assessing obstruction in dilated ureters. Br J Urol 1973;45:15.
Whitaker RH: Clinical assessment of pelvic and ureteral function. Urology 1978:12:146.
Witherow RO, Whitaker RH: The predictive accuracy of antegrade pressure flow studies in equivocal upper tract obstruction. Br J Urol 1981;53:496.
Wolf IS Jr, Soble IJ. Ratliff TL, Clayman RV: Ureteral cell cultures II: Collagen production and response to pharmacologic agents. J Urol 1996; 156:2067.
Woodburne RT, Lapides J: The ureteral lumen during peristalsis. Am J Anat 1972; 133 :255.
Wooster MJ: Effects of prostaglandin E, on the dog ureter in vitro. J Physiol (Lond) 1971;213:51P.
Yerkes E, Nishimura H, Miyazaki Y, et al: Role of angiotensin in the congenital anomalies of the kidney and urinary tract in the moose and the human. Kidney Int Suppl 1998;67:575.
Yoon JY, Kim JC, Hwang TK, et al: Collagen studies for pediatric ureteropelvic junction obstruction. Urology 1998;52:494.
Yoshida M, Latifpour J, Weiss RM: Age-related changes in calcium antagonist receptors in rabbit ureter. Dev Pharmacol Ther 1992;18:100.
Yoshimura Y, Yamaguchi O: Calcium independent contraction of bladder smooth muscle. Int J Urol 1997;4:62.
Zhang Y, Lang RJ: Effects of intrinsic prostaglandins on the spontaneous contractile and electrical activity of the proximal renal pelvis of the guinea pig. Br J Pharmacol 1994;113:431.
Zimskind PD, Davis DM, Decaestecker JE: Effects of bladder filling on ureteral dynamics. J Urol 1969;102:693.

12
FISIOPATOLOGÍA DE LA OBSTRUCCIÓN DEL TRACTO URINARIO

Frederick A. Gulmi, Diane Felsen
y E. Darracott Vaughan (h.)

Presentación del paciente
Síntomas
Signos clínicos y hallazgos bioquímicos

Diagnóstico
Urograma excretor
Ecografía
Renografía con diuréticos
Prueba de Whitaker
Ecografía Doppler doble e índice de resistencia renal
TC y RM

Causas extrínsecas de obstrucción
Fibrosis retroperitoneal idiopática
Lipomatosis pelviana
Trastornos benignos del sistema reproductor femenino
Anormalidades pelvianas benignas
Ligadura ureteral y lesión intraoperatoria
Causas vasculares de obstrucción ureteral

Manejo de la obstrucción
Problemas terapéuticos específicos

Cambios tubulares en la obstrucción ureteral unilateral

Cambios fisiológicos en el modelo de obstrucción ureteral unilateral
Flujo sanguíneo renal, índice de filtración glomerular, presión ureteral
Participación de los mediadores en los cambios hemodinámicos de la obstrucción ureteral unilateral

Cambios anatómicos de las vías urinarias superiores con obstrucción
Cambios macroscópicos en el riñón humano
Cambios macroscópicos en el riñón (experimentales)
Cambios microscópicos en el riñón (experimentales)
Fibrosis
Proliferación y apoptosis
Infiltrados celulares y citocinas (factores) en la obstrucción ureteral unilateral
Estrategias para atacar la fibrosis en la obstrucción ureteral unilateral

Modelo de obstrucción parcial

Cambios fisiológicos en la obstrucción ureteral bilateral
Flujo sanguíneo renal, índice de filtración glomerular y presión ureteral
Participación del péptido natriurético auricular en la obstrucción ureteral bilateral
Otros mediadores en la obstrucción ureteral bilateral
Cambios tubulares en la obstrucción ureteral bilateral

Función renal después de liberar la obstrucción. Obstrucción ureteral unilateral y obstrucción ureteral bilateral
Modelos animales. Obstrucción ureteral unilateral y obstrucción ureteral bilateral
Pacientes. Obstrucción ureteral unilateral
Pacientes. Obstrucción ureteral bilateral

Diuresis posobstructiva

Resumen

La función básica del riñón consiste en formar un ultrafiltrado libre de proteínas y que, sin embargo, contenga cantidades apropiadas de agua, electrólitos y los productos terminales de las vías metabólicas para mantener la homeostasis. Una vez que ello ocurre las porciones restantes de las vías urinarias sirven para eliminar orina o almacenarla. Cuando existe un impedimento estructural al flujo de orina en cualquier sitio a lo largo de las vías, esto puede describirse como *uropatía obstructiva.* **Se debe reservar el término *nefropatía obstructiva* para el daño del parénquima renal resultante de una obstrucción al flujo de orina en cualquier sitio a lo largo de las vías urinarias.** El término *hidronefrosis* deriva de *hidro* (del griego *hydor, "agua"*), *nephros* (del

griego "riñón") y *osis* ("condición") y generalmente se define como la dilatación de la pelvis y los cálices renales como resultado de la obstrucción del flujo de orina. Dado que puede ocurrir la dilatación de la pelvis y los cálices renales sin obstrucción esta definición no es completamente precisa. **Se debe utilizar hidronefrosis como término descriptivo que se refiere simplemente a la presencia de dilatación de la pelvis y los cálices y no a la causa de esa dilatación.** Los términos *uropatía obstructiva* e *hidronefrosis* no deben emplearse indistintamente.

La obstrucción ureteral con hidronefrosis ulterior es un cuadro clínico frecuente. En una serie de autopsias generales se observó que la incidencia de hidronefrosis era del 3,1% entre 59.064 pacientes con una edad que varió entre el nacimiento y los 80 años (Bell, 1946). En las mujeres la obstrucción es muy probable a una edad más joven como resultado del embarazo o del cáncer uterino. En los hombres la enfermedad de la próstata es una causa importante de hidronefrosis. Más recientemente se observó en una serie de 3.172 necropsias de niños que el 2,5% tenía anormalidades de las vías urinarias, de las cuales el 35% eran hidronefrosis o hidrouréter (Tan y col., 1994).

En este capítulo describimos los acontecimientos fisiopatológicos que ocurren en el interior del riñón durante la obstrucción de uno o ambos riñones. La obstrucción se revisa en referencia a los cambios radiográficos, anatómicos y fisiológicos que ocurren en el interior del riñón. En el cuadro 12-1 se enumeran muchas causas de obstrucción ureteral. En esta edición hemos agregado la descripción de las entidades patológicas clínicas que producen estos cambios; algunas son descritas en detalle, mientras que en el caso de otras, el lector puede remitirse a la edición anterior (Resnick y Kursh, 1998). El manejo de estos trastornos se analiza en otra parte de este libro y se encuentra más allá del alcance de este capítulo. La fisiología básica de los mediadores vasoactivos se expone en el capítulo 6, Fisiología y fisiopatología renal; no obstante su participación en los procesos fibróticos en el riñón se describe aquí. Este capítulo proporciona al lector el estado actual del arte en el diagnóstico y el manejo de la obstrucción y un pantallazo de los tratamientos farmacológicos potenciales de los procesos fisiopatológicos subyacentes.

Cuadro 12-1. *Posibles causas de uropatía obstructiva*

Renales	
Congénitas	Poliquistosis renal
	Quiste renal
	Obstrucción fibrosa en la unión pieloureteral
	Quiste peripiélico
	Vaso aberrante en la unión pieloureteral
Neoplásicas	Tumor de Wilms
	Carcinoma de células renales
	Carcinoma de células transicionales de la pelvis renal
	Mieloma múltiple
Inflamatorias	Tuberculosis
	Infección por *Echinococcus*
Metabólicas	Cálculos
Diversas	Papilas esfaceladas
	Traumatismo
	Aneurisma de la arteria renal
Uréter	
Congénitas	Estrechez
	Ureterocele
	Reflujo vesicoureteral
	Válvula ureteral
	Riñón ectópico
	Uréter retrocavo
	Síndrome del abdomen en ciruela pasa
Neoplásicas	Carcinoma primario del uréter
	Carcinoma metastásico
Inflamatorias	Tuberculosis
	Esquistosomiasis
	Absceso
	Ureteritis quística
	Endometriosis
Diversas	Fibrosis retroperitoneal
	Lipomatosis pelviana
	Aneurisma aórtico
	Radioterapia
	Linfocele
	Traumatismo
	Urinoma
	Embarazo
Vejiga y uretra	
Congénitas	Válvula uretral posterior
	Fimosis
	Estrechez uretral
	Hipospadias y epispadias
	Hidrocolpos
Neoplásicas	Carcinoma de vejiga
	Carcinoma de próstata
	Carcinoma de la uretra
	Carcinoma del pene
Inflamatorias	Prostatitis
	Absceso parauretral
Diversas	Hipertrofia prostática benigna
	Vejiga neurogénica

PRESENTACIÓN DEL PACIENTE

Síntomas

La obstrucción de las vías urinarias puede conducir a una amplia gama de síntomas, desde un cuadro asintomático (descubierto de forma incidental) hasta el cuadro clásico del cólico renal. **El complejo sintomático varía de acuerdo con 1) el intervalo de tiempo durante el cual ocurre la obstrucción (es decir, aguda o crónica), 2) si la obstrucción es unilateral o bilateral, 3) la causa de la obstrucción (es decir, intrínseca o extrínseca) y 4) si la obstrucción es completa o parcial.**

En general la obstrucción aguda se asocia con dolor lumbar que puede irradiar a ingle o muslo homolateral. Los pacientes habitualmente experimentan náuseas, vómitos y escalofríos. Si la unidad renal está infectada, también puede presentarse fiebre alta. Es más frecuente la obstrucción ureteral unilateral aguda que una obstrucción ureteral bilateral aguda; sin embargo, si ocurre la obstrucción bilateral aguda, el paciente también puede experimentar anuria de inicio súbito. La obstrucción ureteral unilateral y la obstrucción ureteral bilateral pueden desarrollarse en períodos prolongados, en cuyo caso el paciente habitualmente se encuentra asintomático, lo que dificulta el diagnóstico de una obstrucción y, muchas veces, el diagnóstico es incidental. Cuando la obstrucción es bilateral y crónica, los pacientes pueden presentarse

con síntomas inespecíficos de un aumento de la circunferencia abdominal (los pantalones están apretados), edema de tobillo, malestar general, anorexia, cefaleas, aumento de peso, fatiga y disnea; también pueden tener síntomas que reflejan la uremia, como cambios del sensorio, temblores y hemorragia gastrointestinal. Los pacientes que tienen un riñón único o una unidad renal contralateral no funcionante pueden presentarse con obstrucción unilateral y síntomas de uremia.

Cuando la obstrucción es unilateral y crónica es posible que el paciente refiera dolor lumbar intermitente durante los períodos de diuresis forzada, como después del consumo de alcohol, un diurético conocido. Si existe hidronefrosis asociada con un traumatismo cerrado, el síntoma de presentación también puede ser una hematuria macroscópica. Por lo general las causas extrínsecas de obstrucción tienen una presentación más insidiosa y, por lo tanto, asintomática, sean unilaterales o bilaterales. Estas obstrucciones suelen presentarse de forma incidental durante la investigación clínica habitual del proceso patológico primario.

También son importantes los antecedentes de los hábitos miccionales del paciente y éstos pueden variar desde síntomas de un chorro urinario débil e intermitente, urgencia miccional (tenesmo vesical o polaquiuria) incontinencia de urgencia, incontinencia por rebosamiento y nocturia hasta la ausencia absoluta de micción (es decir, una obstrucción completa). **Por último, en ocasiones los pacientes también notan incrementos bastante importantes de su volumen urinario, desproporcionados con relación a su ingesta de líquidos, que son resultado de una escasa capacidad de concentración renal.**

Signos clínicos y hallazgos bioquímicos

Los signos clínicos de la obstrucción de las vías urinarias son algo inespecíficos. En ocasiones la obstrucción se asocia con una masa abdominal palpable durante el examen físico; en raras ocasiones, la masa puede ser visible. También es posible que el paciente presente signos de sobrecarga de volumen, como edema en ambos pies, congestión pulmonar e hipertensión. Los datos de laboratorio pueden incluir hematuria (microscópica o macroscópica), proteinuria, cristaluria, piuria y cilindros en la orina. Cuando la obstrucción crónica es el cuadro clínico predominante, los índices diagnósticos urinarios son más a menudo similares a los observados en una necrosis tubular aguda: alta concentración de sodio en orina, osmolalidad urinaria disminuida y disminución del cociente entre creatinina en orina y creatinina en plasma. Si la obstrucción es más aguda y no se acompaña por insuficiencia renal, los índices urinarios pueden ser similares a los de la uremia prerrenal: baja concentración de sodio en orina y aumento de la osmolalidad urinaria (Wilson y Klahr, 1993). Los estudios químicos en suero revelan a veces elevaciones del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y los niveles de creatinina, hiperpotasemia y acidosis.

Cuando los pacientes experimentan una obstrucción aguda en presencia de una infección bacteriana de las vías urinarias pueden presentarse con signos y síntomas de pielonefritis o sepsis sistémica. **La obstrucción que coexiste con una infección es una verdadera emergencia urológica y deben realizarse los estudios apropiados de imágenes** (urograma excretor, ecografía renal o ureteropielografía retrógrada) **de emergencia**. La obstrucción debe aliviarse mediante una nefrostomía percutánea o un tutor ureteral.

El fundamento para el alivio inmediato de la obstrucción se basa en la fisiología de la reabsorción de líquidos durante la obstrucción. Después del inicio de la obstrucción se produce un aumento de la presión intrapelviana que produce un flujo retrógrado pielolinfático y pielovenoso de orina así como una posible rotura de los fórnices y extravasación (Narath, 1940; Stenberg y col., 1988). En consecuencia, durante la obstrucción tiene lugar un movimiento directo de orina y bacterias en el árbol vascular, lo que conduce a un trastorno potencialmente fatal. En la obstrucción crónica, a pesar de una reducción pronunciada del índice de filtración glomerular (IFG) y el flujo sanguíneo renal (FSR) (Vaughan y col., 1970a), la orina se sigue moviendo hacia el sistema vascular (Naber y Madsen, 1974).

DIAGNÓSTICO

Urograma excretor

Para el urólogo, el urograma intravenoso ha sido el "patrón oro" de la detección de obstrucción ureteral en pacientes con función renal normal, no presentan alergias al medio de contraste y no son mujeres embarazadas. El urograma excretor puede proporcionar detalles funcionales y anatómicos de la obstrucción, por oposición a la ecografía que proporciona más detalles anatómicos.

La obstrucción urinaria aguda se visualiza en el urograma excretor mediante 1) un nefrograma obstructivo, 2) una demora del llenado del sistema colector con el medio de contraste, 3) la dilatación del sistema colector, posiblemente con un aumento del tamaño renal, y 4) una posible rotura del fórnice con extravasación urinaria (Talner, 1990a, b).

En general los casos crónicos de obstrucción ureteral se visualizan por la dilatación del uréter, su tortuosidad y una columna permanente de medio de contraste en el uréter hasta el punto de la obstrucción. El riñón muestra en ocasiones un adelgazamiento pronunciado del parénquima (segmentario o completo), semilunas en los cálices y un nefrograma en burbujas de jabón (Talner, 1990a, b).

Ecografía

Una ecografía renal es buen punto de inicio para evaluar las unidades renales de los pacientes que tienen uremia, alergia inducida por los medios de contraste, en las mujeres embarazadas o en los pacientes pediátricos. Se puede obtener importante información tanto acerca del parénquima renal como del sistema colector sin exposición a la radiación y sin nefrotoxicidad o anafilaxia inducidas por el medio de contraste.

La hidronefrosis aparece como un sistema colector dilatado que separa el seno renal normalmente ecogénico y

crea una zona central anecoica rodeada por parénquima. Los ecos en el interior del sistema colector pueden indicar infección (pionefrosis), hemorragia o lesión de la mucosa transicional, entre otros diagnósticos. Es lícito medir el espesor del parénquima renal como indicador de la duración de la obstrucción; no debe equipararse el grado de hidronefrosis con la duración de la obstrucción.

Existen varios inconvenientes en el empleo de la ecografía para diagnosticar una obstrucción. Es posible un subdiagnóstico de hidronefrosis –es decir omitir una obstrucción (falso negativo)– **como el sobrediagnóstico de una obstrucción debida a la presencia de hidronefrosis** (falso positivo). Las ecografías pueden ser falsas negativas debido al inicio agudo de la obstrucción, un sistema colector intrarrenal, una deshidratación o una mala interpretación de la caliectasia como quistes renales corticales. Las ecografías también pueden ser falsas positivas para obstrucción debido a una pelvis extrarrenal amplia, quistes parapiélicos, reflujo vesicoureteral y un estado de alto flujo de orina (Talner, 1990a, b). Por lo tanto, aunque la ecografía es una herramienta excelente para la evaluación inicial de pacientes seleccionados en los que se sospecha una obstrucción renal, debe ser interpretada con cuidado y debe ser compatible con el cuadro clínico global.

Laing y col. (1985) realizaron un estudio prospectivo de 20 pacientes que evaluó la utilidad de la ecografía contra el urograma excretor en pacientes que se presentaban con cólico renal agudo. La ecografía no pudo detectar hidronefrosis en 7 de 20 pacientes (35%) con una obstrucción aguda comprobada en el urograma excretor. Estos investigadores arribaron a la conclusión de que, si bien a veces la ecografía es útil para evaluar la hidronefrosis en un riñón con obstrucción crónica, es posible que no sea eficaz para evaluar a los pacientes con una obstrucción urinaria aguda. **En consecuencia, cuando un paciente es evaluado inicialmente con una ecografía en busca de obstrucción y los hallazgos son negativos pero los síntomas persisten, debe realizarse un urograma excretor.**

Para identificar una obstrucción intermitente como causa de un dolor lumbar o abdominal episódico, los estudios deben obtenerse mientras el paciente está experimentando los síntomas (fig. 12-1).

Renografía con diuréticos

El renograma con diuréticos se está utilizando más ampliamente que el urograma excretor para la evaluación de un sistema colector dilatado. Este estudio proporciona una medición no invasiva de la función renal relativa y tiene la habilidad de lavar el agente radiofarmacéutico del sistema colector dilatado. Existe una reducción pronunciada de la dosis de radiación en comparación con el urograma excretor y no existe el potencial de la nefrotoxicidad inducida por el medio de contraste (Taylor y Nally, 1995).

Los agentes radiofarmacéuticos más utilizados son 1) marcadores tubulares: ortoyodohipurato de I-131 (^{131}I-OIH) y mercaptoacetiltriglicina de tecnecio 99m (^{99m}Tc-MAG3) y 2) marcadores glomerulares, ácido dietilenetriaminopentaacético de tecnecio 99m (^{99m}Tc-DTPA). Para evaluar una obstrucción el agente radiofarmacéutico de elección es en la actualidad ^{99m}Tc-MAG3 porque es extraído con mayor eficiencia por el riñón que el ^{99m}Tc-DTPA, entrega una dosis menor de radiación al riñón

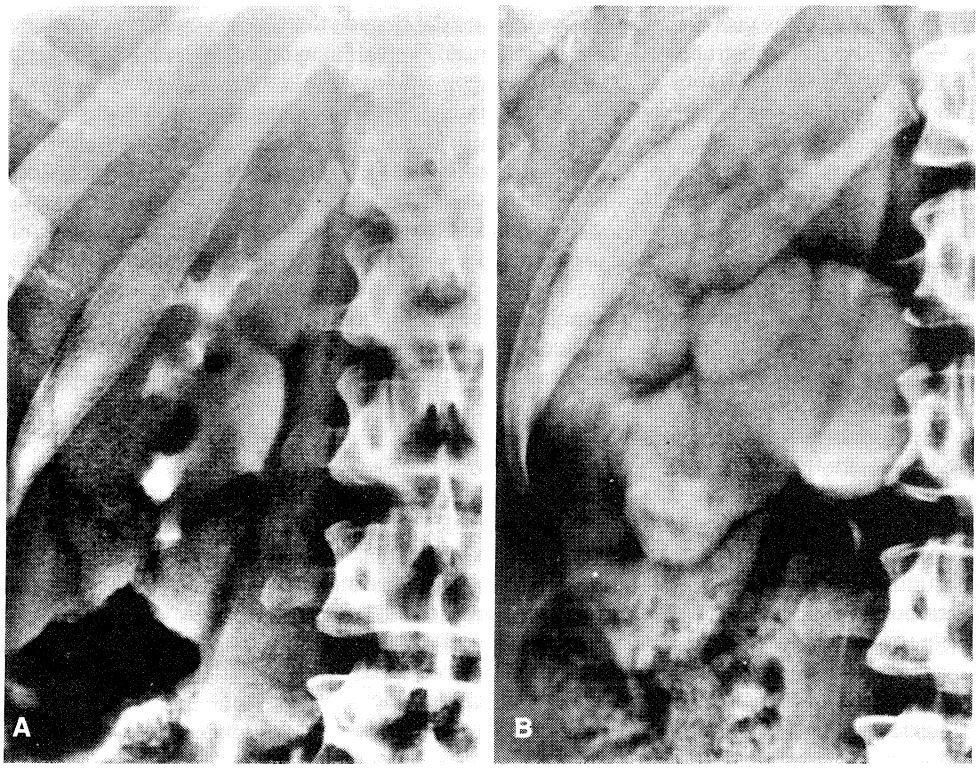


Fig. 12-1. Paciente joven con dolor lumbar intermitente. **A.** El urograma excretor muestra la anatomía normal antes de la diuresis IV y **B.** Obstrucción de la unión pieloureteral después de la carga de diuréticos.

obstruido que el ^{131}I-OIH y es excretado por la misma porción del túbulo que responde a la furosemida (Taylor y Eshima, 1988; Taylor y Nally, 1995). Se ha demostrado que el ^{99m}Tc-MAG3 proporciona mejores resultados estadísticos y una mejor visualización de la anatomía de la obstrucción que el ^{131}I-OIH y otros agentes radiofarmacéuticos (Eshima y Taylor, 1992).

Cuando se realiza una renografía con diuréticos, la técnica para la preparación del paciente y el momento de la administración del diurético son extremadamente importantes. Los pacientes deben estar bien hidratados antes del procedimiento. Se puede iniciar una vía IV antes del procedimiento para comenzar la hidratación (Conway, 1992; Taylor y Nally, 1995). Los pacientes que pueden orinar espontáneamente no requieren un cateterismo vesical; los que no pueden hacerlo de modo espontáneo necesitan un cateterismo vesical para 1) garantizar un drenaje vesical suficiente, 2) reducir los resultados falsos positivos y 3) disminuir la dosis de radiación en la vejiga y las gónadas. **La capacidad de los riñones para generar una velocidad de flujo inducida por diuréticos suficiente para poder detectar la obstrucción renal depende del clearance de creatinina del paciente** (fig. 12-2). En presencia de un clearance de creatinina reducido puede requerirse aumentar la dosis del diurético para lograr una velocidad de flujo suficiente y reducir la posibilidad de un resultado falso negativo (Upsdell y col., 1988).

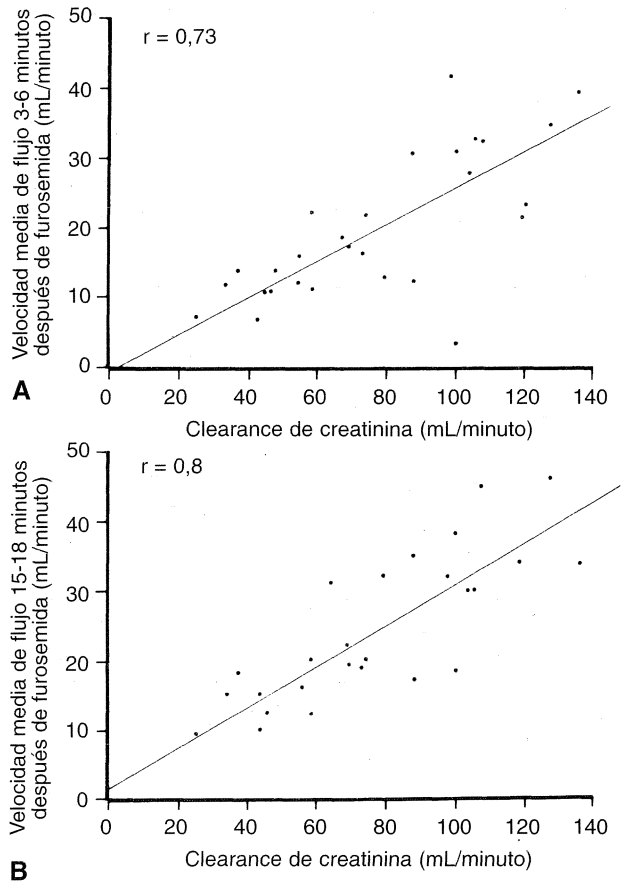


Fig. 12-2. A. Diagrama de dispersión de la correlación entre las velocidades de flujo urinario medio 3 a 6 minutos después de la administración de diuréticos y el clearance de creatinina en 29 pacientes. **B.** Diagrama de dispersión de la correlación entre las velocidades de flujo urinario medio 15 a 18 minutos después de la administración de diuréticos y el clearance de creatinina en 29 pacientes. (**A** y **B**, tomados de Upsdell SM, Leeson SM, Brooman PJ, O'Reilly PH: Diuretic-induced urinary flow rates at varying clearances and their relevance to the performance and interpretation of diuresis renography. Br J Urol 1988;61:14-18.)

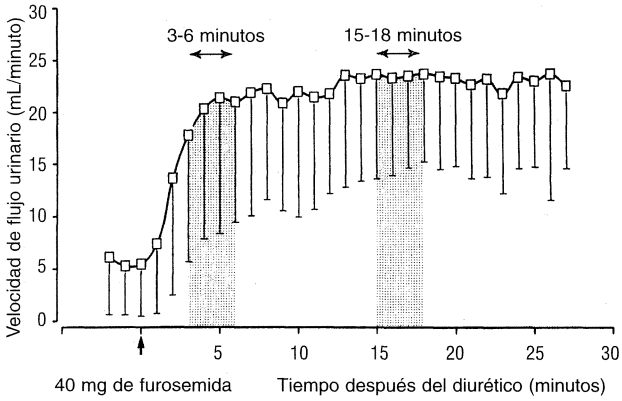


Fig. 12-3. Velocidades de flujo urinario medio después de la inyección de diuréticos. Las barras de errores indican la desviación estándar. (Tomado de Brown SC, Upsdell SM, O'Reilly PH: The importance of renal function in the interpretation of diuresis renography. Br J Urol 1992;69:121-125.)

Se ha investigado cuidadosamente el momento oportuno para administrar el diurético después de la administración del agente radiofarmacéutico. Brown y col. (1992) determinaron que la velocidad del flujo urinario es 3,5 mL/minuto mayor a los 15 a 18 minutos después de la administración de furosemida IV que a los 3 a 6 minutos después de la administración de un diurético (fig. 12-3). **El renograma con diuréticos tradicional se obtiene administrando el agente radiofarmacéutico y obteniendo imágenes, seguidas 20 minutos más tarde por la administración IV del diurético y luego midiendo el $T^1/_2$ para la depuración del marcador del sistema colector.** O'Reilly y col. denominaron a esta técnica renograma diurético F+20 (O'Reilly y col., 1979; O'Reilly, 1992). La figura 12-4 muestra los distintos resultados del renograma diurético F+20. **El dilema diagnóstico surge con los pacientes que muestran una respuesta excretora parcial; esto indica una incapacidad para excretar el radioisótopo debido a una mala función renal o un sistema que verdaderamente tiene una obstrucción parcial** (grupo IIIa de la figura 12-4). Upsdell y col. (1988) pudieron convertir esta respuesta dudosa al diurético en una respuesta de lavado, administrando el diurético 15 minutos antes de administrar el agente radiofarmacéutico (es decir, F-15). En algunos centros se utiliza en forma sistemática la técnica F-15 para la renografía diurética cuando se sospecha una obstrucción renal. En otros se utiliza la técnica F+20 para sus renogramas diuréticos de rigor y se reserva la técnica F-15 para cuando el método F+20 revela una obstrucción parcial.

Los datos del renograma con diuréticos pueden interpretarse visualmente o mediante mediciones cuantitativas de la respuesta diurética en $T_{1/2}$ (Conway, 1992). Mu-

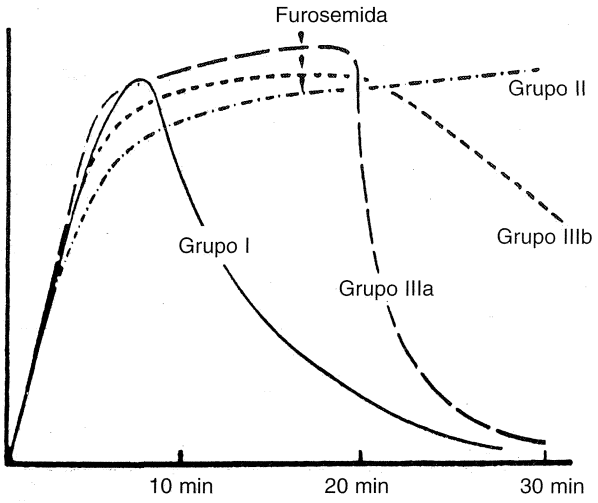


Fig. 12-4. Renogramas en cámara gamma obtenidos de regiones de interés generadas por computadora con el uso de ortoyodohipurato ^{123}I que muestran cuatro respuestas. El renograma del grupo I es normal. Dado que la obstrucción a veces está enmascarada por la administración de diurético, O'Reilly y col. recomiendan repetir un renograma 15 minutos después de la administración de diuréticos. Un segundo renograma normal (grupo I) excluye la obstrucción. La acumulación progresiva (grupo II) pese a la administración de furosemida aproximadamente unos 20 minutos después de la inyección del marcador confirma la obstrucción. Sin embargo, la rápida evacuación después de la administración de diuréticos (grupo IIIa) a pesar de una elevación inicial en la curva del renograma indica dilatación sin obstrucción. Por último, una curva creciente con una respuesta excretora parcial puede indicar una obstrucción parcial o una disfunción renal con incapacidad para responder al diurético (grupo IIIb). (Tomado de O'Reilly PH, Shields RA, Testa HJ [eds.]: Nuclear Medicine in Urology and Nephrology, 2ª ed. Londres, Butterworths, 1986, págs. 91-108.)

chos factores influyen en el $T_{1/2}$, entre ellos 1) la función renal, incluido el nivel de madurez renal, 2) la distensibilidad del sistema colector, 3) el volumen del sistema colector, 4) la hidratación del paciente, 5) la presencia o la ausencia de un catéter vesical, 6) el agente radiofarmacéutico y 7) la dosis del diurético (Fine, 1991; Taylor y Nally, 1995). Por lo general se acepta que es normal un clearance del agente radiofarmacéutico de la pelvis renal con un $T_{1/2}$ de menos de 10 minutos; algunos expertos consideran normal un $T_{1/2}$ de menos de 15 minutos. El clearance del marcador con un $T_{1/2}$ entre 15 y 20 minutos es considerado dudoso y un $T_{1/2}$ mayor de 20 minutos indica una obstrucción (O'Reilly, 1986; Taylor y Nally, 1995).

Prueba de Whitaker

La prueba de Whitaker era considerada el patrón oro para evaluar la dilatación del tracto urinario superior. Esta prueba proporcionaba evidencia urodinámica de una obstrucción mecánica de las vías urinarias superiores a una velocidad de flujo determinada. Con el advenimiento del renograma con diuréticos y algunos de los agentes radiofarmacéuticos más nuevos, la prueba de Whitaker no es utilizada a menudo en la clínica. Esta prueba se realiza con el paciente colocado en una mesa de radioscopia en posición de decúbito ventral. Antes de colocar al paciente en esta posición, se coloca un catéter vesical que se conecta a un transductor de presión para un monitoreo continuo de las presiones intravesicales con los cambios en la presión renal. Luego se inserta una cánula renal (calibre 18) y se la conecta a un transductor de presión. Se administra una combinación de solución salina y medio de contraste a través de una cánula renal a una velocidad de 10 mL/minuto. Se controla la presión vesical durante todo el procedimiento y su relación con los cambios en la presión renal puede ser significativa. Se administra el material de contraste junto con la solución salina, lo que posibilita el monitoreo radioscópico del sitio anatómico de la obstrucción (Whitaker, 1990).

Los resultados se separan en tres categorías (Whitaker y Buxton-Thomas, 1984):

1. Presión de menos de 15 cm de H_2O = ausencia de obstrucción
2. Presiones de 15 a 22 cm de H_2O = presiones ambiguas
3. Presiones mayores de 22 cm de H_2O = obstruido

Dado que el renograma con diuréticos es no invasivo y fácilmente reproducible y proporciona una evaluación cuantitativa de la función renal total y fraccionada con una mínima exposición a la radiación es más utilizado actualmente en clínica que la prueba de Whitaker. Sin embargo, cuando existe una dilatación extrema de las vías urinarias superiores, una mala función renal o ambas, lo que impide una respuesta diurética suficiente, el estudio de flujo de presión puede tener aún utilidad clínica.

Ecografía Doppler doble e índice de resistencia renal

El empleo de la ecografía Doppler doble para evaluar el riñón permite la determinación del índice de resistencia renal (IR) donde

IR = ([velocidad sistólica pico] – [velocidad diastólica mínima])/[velocidad sistólica pico]

(Cronan, 1991; Cronan y Tublin, 1995).

Se ha tomado un valor de 0,7 como límite superior de la normalidad (Platt y col., 1991). Los IR por encima de 0,7 se utilizan para el diagnóstico de obstrucción, aunque los IR por encima del normal no se limitan a la obstrucción, ya que las enfermedades renales médicas también pueden determinar que el IR exceda de 0,7. Un IR en el riñón obstruido que es 0,1 mayor que el IR en el riñón contralateral es considerado lo suficientemente importante como para indicar una obstrucción. Existe mucha controversia en la literatura en relación con el uso del IR para diagnosticar una obstrucción. Platt y col. (1993) presentaron datos sobre 23 pacientes con una obstrucción ureteral unilateral aguda de 36 horas de duración o menor, y midieron el IR renal en las unidades renales "obstruidas" y en las contralaterales. El IR medio en el riñón obstruido fue de 0,77, por oposición a 0,60 en el riñón contralateral sano. En tres riñones obstruidos con un IR de menos de 0,7, dos tuvieron una extravasación pielosinusal y uno tuvo una obstrucción durante menos de 4 a 5

horas. Dado que la vasoconstricción de la obstrucción ureteral unilateral ocurre después de 5 a 6 horas es posible que el IR no se eleve hasta que se haya presentado una obstrucción renal como mínimo durante 5 a 6 horas. Platt y col. (1993) arribaron a la conclusión de que la determinación de los IR mediante ecografía Doppler es un agregado útil para mejorar la precisión de la ecografía renal sistemática en el diagnóstico de la obstrucción renal en los pacientes que se presentan con un cólico renal agudo y en los cuales no es conveniente un urograma excretor (p. ej., pacientes embarazadas y pacientes con antecedentes de alergia o insuficiencia renal inducida por el medio de contraste).

Otros investigadores consideran que la ecografía Doppler doble no desempeña ningún papel en la detección de la obstrucción renal aguda (Tublin y col., 1994; Cronan y Tublin, 1995). Tublin y col. (1994) evaluaron 32 pacientes con un cólico renal agudo. Doce de los riñones obstruidos tuvieron un IR medio de menos de 0,7 y 7 de los riñones no obstruidos tuvieron un IR medio de más de 0,7. Utilizando un IR mayor de 0,7 como diagnóstico de una obstrucción renal aguda Tublin y col. (1994) determinaron que la sensibilidad y la especificidad de la ecografía Doppler doble era del 37 y del 84%, respectivamente. Cuando utilizaron una diferencia de IR mayor de 0,1 entre las unidades renales homolaterales y contralaterales para diagnosticar una obstrucción, estos autores determinaron que la sensibilidad y la especificidad eran del 37 y del 100%, respectivamente. La diferencia en los hallazgos clínicos entre los dos estudios anteriores pueden ser resultado de varios factores, entre ellos 1) la calidad del examen y el análisis de la forma de la onda Doppler, 2) la duración de la obstrucción, 3) la presencia de una rotura del fórnice y extravasación y 4) el grado de obstrucción. Por último, Tublin y col. (1994) señalaron que el manejo inicial del cólico renal agudo con agentes antiinflamatorios no esteroides (AINE) podría alterar el tono vascular intrarrenal y, por ende, afectar el IR.

Chen y col. (1993) mostraron que el grado de obstrucción renal afecta el IR renal. Los riñones con obstrucción leve tuvieron un IR medio de 0,64, por oposición a 0,74 en el caso de los riñones con obstrucción grave. Tres de los cinco riñones con un IR antes de la liberación de más de 0,7 tuvieron un IR en el seguimiento de menos de 0,7 dentro de los 3 días del alivio de la obstrucción. Los IR menores de 0,7 antes de la liberación en dos unidades renales se mantuvieron en menos de 0,7 después de aliviada la obstrucción. Puede haber utilidad clínica si se utiliza el IR para decidir qué pacientes con hidronefrosis se beneficiarán con una intervención quirúrgica para mejorar el FSR y, por lo tanto, preservar la función renal. Fung y col. (1994) demostraron una relación entre los IR intrarrenales altos y las presiones intrapiélicas altas. Al incrementar la presión intrapiélica con una infusión a través de una punción percutánea estos autores pudieron demostrar una elevación del IR intrarrenal. Cuando la presión en la pelvis renal se mantuvo baja durante la infusión percutánea, el IR también se mantuvo bajo. Por lo tanto, es posible que un IR intrarrenal alto distinga la hidronefrosis obstructiva de la no obstructiva. Esto indicaría qué pacientes se beneficiarán con una intervención quirúrgica para preservar y, es de esperar, mejorar la función renal en el futuro.

TC y RM

La TC es una alternativa al urograma excretor en los pacientes en los que está contraindicado el uso inmediato de medios de contraste IV sin preparación con corticosteroides (p. ej., pacientes con alergia al medio de contraste yodado o a los mariscos y pacientes con asma) o en los pacientes con elevaciones de los niveles de BUN en suero, creatinina o ambos.

Smith y col. (1995) investigaron el uso de la TC sin contraste en el diagnóstico del dolor lumbar agudo. Estos autores compararon los hallazgos en 20 pacientes con dolor lumbar agudo tanto en las TC sin contraste como en el urograma excretor. La TC y el urograma excretor revelaron una obstrucción ureteral en 12 pacientes. En 5 de los 12 se halló un cálculo en ambos estudios. Seis pacientes tuvieron un cálculo que fue observado en la TC sin contraste pero no en el urograma excretor. En 1 paciente, un cálculo no pudo visualizarse en ninguno de los estudios y no se detectó obstrucción en 8 pacientes con ninguno de los métodos. La TC sin contraste se realizó en cortes de 5 o 10 mm y todos los estudios fueron completados dentro de los 5 minutos. **La TC sin contraste es más sensible que el urograma excretor para la detección de cálculos ureterales en el dolor lumbar agudo ($p < 0,01$).** Además, la TC puede proporcionar información acerca de las causas extrínsecas de la obstrucción ureteral y de causas no urinarias de dolor lumbar agudo. Por lo tanto, el paciente que no es buen cantidado para un urograma excretor en la sala de emergencias y en quien se justifica no obstante un diagnóstico para el dolor lumbar puede ser candidato para una TC sin contraste.

Actualmente, en muchas instituciones, la TC helicoidal sin contraste está ganando una amplia aceptación sobre la TC convencional. Las imágenes se obtienen más rápido que con la TC convencional, a menudo al suspender una sola vez la respiración. Las imágenes axiales obtenidas pueden utilizarse para crear reconstrucciones sagitales, coronales o ambas, lo que aumenta el detalle anatómico de las vías urinarias y el potencial para la evacuación de cálculos. Los signos secundarios de obstrucción en las TC helicoidales incluyen 1) hidrouréter, 2) bandas perinéfricas, 3) hidronefrosis, 4) edema periureteral y 5) tumefacción renal (Youssefzadeh y col., 1999). Es posible que la TC helicoidal sin contraste y la TC convencional no diferencien un cálculo de ácido úrico de otro de calcio, lo que requiere una radiografía abdominal para diferenciar el tipo de cálculo. Sin embargo, se ha informado que los cálculos de ácido úrico tienen valores de atenuación muy altos, en el intervalo de 1.000 a 1.570 unidades Hounsfield. Por lo tanto, es posible diferenciar el tipo de cálculo sobre la base de las imágenes de la TC (Youssefzadeh y col., 1999). **Los cálculos formados después de la administración de indinavir (Crixivan®) no se pueden detectar en la TC** (Kohan y col., 1999).

Rothpearl y col. (1995) investigaron el uso de la RM para la visualización simultánea de la totalidad de las

vías urinarias sin el uso de un medio de contraste IV ni de radiación ionizante. En todos los pacientes con una obstrucción de las vías urinarias se obtuvo un diagnóstico de obstrucción en la urorresonancia magnética. Sin embargo, en ocho pacientes en los cuales los cálculos ureterales fueron el origen de la obstrucción no se visualizaron los cálculos en la uroRM. Esto se logró comparando el urograma con una radiografía exploradora de los riñones, el uréter y la vejiga. Se identificó el punto de la obstrucción en todos los pacientes y se visualizaron bien otras causas de obstrucción (p. ej., neoplasia ureteral intraluminal y estenosis ureteral). Las desventajas de esta técnica, además de la incapacidad para identificar el cálculo ureteral, son el tiempo de adquisición de 34 minutos para las imágenes y el costo del procedimiento. Nuevamente esta técnica puede desempeñar un papel en los pacientes que son alérgicos a los medios de contraste yodados y en los que tienen insuficiencia renal.

CAUSAS EXTRÍNSECAS DE OBSTRUCCIÓN

En este capítulo no se analizan las causas gastrointestinales de obstrucción; éstas se explican en las ediciones previas (Resnick y Kursh, 1998).

Fibrosis retroperitoneal idiopática

Albarran (1905) en Francia describió por primera vez la compresión externa del uréter y su alivio. En 1947 Ormond comunicó dos casos en la reunión anual de la American Association of Genitourinary Surgeons en Absecon, New Jersey, y luego en el *Journal of Urology* (Ormond, 1948). El primer paciente descrito por Ormond falleció por complicaciones de la obstrucción urinaria crónica y el segundo sobrevivió después de una laparotomía y una ureterólisis. Desde entonces se han publicado varias revisiones sobre el tema (Utz y Henry, 1966; Koep y Zuidema, 1977; Lepor y Walsh, 1979; Sosa y col., 1987).

La fibrosis retroperitoneal idiopática aparece macroscópicamente como una masa dura, leñosa y densa en la línea media que encierra los grandes vasos y se extiende en forma lateral para afectar los uréteres. Clásicamente la masa se extiende desde el hilio renal hasta el promontorio sacro. Sin embargo, se ha informado que se extiende desde el mediastino hasta la pelvis y el escroto (Utz y Henry, 1966; Lepor y Walsh, 1979).

Desde el punto de vista histológico la fibrosis retroperitoneal idiopática se presenta como un cuadro de inflamación no supurada inespecífica. Se observan áreas de tejido conectivo fibroso denso intercaladas con elementos celulares, predominantemente linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y leucocitos polimorfonucleares (Ormond, 1948; Lepor y Walsh, 1979; Dash y col., 1999). Es importante destacar que no existen áreas de neoplasia ni formación de abscesos. Otros elementos celulares pueden incluir células mononucleares, histiocitos, células gigantes multinucleadas y granulomas (Lepor y Walsh, 1979).

Lepor y Walsh (1979) informaron sobre 70 pacientes con fibrosis retroperitoneal idiopática con un cociente hombre:mujer de 2,9:1 predominantemente en la quinta y la sexta décadas de la vida. En el cuadro 12-2 se enumeran las causas posibles de fibrosis retroperitoneal. Estas enfermedades deben excluirse antes de rotular al proceso como una fibrosis retroperitoneal "idiopática". A menudo la biopsia del tejido retroperitoneal es la única forma de confirmar la presencia o la ausencia de estos procesos patológicos antes del diagnóstico de fibrosis retroperitoneal idiopática.

El cuadro 12-3 incluye una lista de los síntomas de presentación más frecuentes en los pacientes con fibrosis retroperitoneal. Los síntomas suelen dividirse en fases temprana y tardía. La fase temprana es el resultado de la enfermedad por sí misma; el síntoma más frecuente es el dolor, es decir, dolor abdominal, lumbar o dorsal (Utz y Moghaddam, 1967; Koep y Zuidema, 1977; Lepor y Walsh, 1979; Sosa y col., 1987). En general el dolor es insidioso, tiene una distribución similar a un cinturón y

Cuadro 12-2. *Causas sospechadas de fibrosis retroperitoneal*

Fármacos
Metisergida
Hidralazina
Reserpina
Haloperidol
LSD
Metildopa
Betabloqueantes
Alcaloides del cornezuelo del centeno
Fenacetina
Anfetaminas

Sustancias químicas
Aviteno
Metilmetacrilato
Polvo de talco

Tumores retroperitoneales

Procesos inflamatorios
Linfangitis ascendente
Enfermedad inflamatoria intestinal crónica

Hemorragia
Cirugía abdominal y pelviana
Vísceras rotas
Púrpura de Schönlein-Henoch con hemorragia

Periarteritis
Aneurisma de la aorta o la arteria ilíaca
Respuesta inflamatoria a la ateroesclerosis avanzada
Enfermedades del colágeno

Infección
Gonorrea
Tuberculosis
Infección urinaria crónica
Sífilis

Lesión por radiación

Otras
Sarcoidosis
Enfermedad de las vías biliares
Endometriosis

Cuadro 12-3. *Síntomas en 403 pacientes con fibrosis retroperitoneal*

Síntoma	*Pacientes (n)*	*%*
Dolor dorsal	138	34
Dolor en el flanco	137	34
Dolor abdominal	96	24
Pérdida de peso	53	13
Náuseas y vómitos	17	4
Edema	11	3
Malestar general	10	3
Hemorragia gastrointestinal	9	2

puede irradiar a los testículos. Los estadios más avanzados de la enfermedad son resultado de una obstrucción ureteral bilateral (68%) o una obstrucción ureteral unilateral (21%) prolongada. El dolor en las fases tardías suele ser más claramente de origen renal que en la fase temprana de la enfermedad. El paciente progresa en ocasiones hasta la anuria y muestra los síntomas asociados de uremia.

La elección de la modalidad de imágenes inicial depende de que el paciente tenga uremia o una función renal normal. En el paciente con uremia es muy probable que se indique una ecografía, mientras que en el paciente con una función renal normal se realizaría una pielografía intravenosa. Clásicamente los hallazgos del urograma excretor incluyen una desviación medial de la porción media de los uréteres con estrechamiento e hidroureteronefrosis proximal. La pielografía retrógrada ayuda a confirmar el nivel y la extensión del compromiso ureteral. Al mismo tiempo que se realiza la pielografía retrógrada es posible insertar catéteres o tutores ureterales (fig. 12-5). Clásicamente la colocación de catéteres ureterales se logra con poca resistencia; sin embargo, Persky y Huus (1974) informaron de varios pacientes con fibrosis retroperitoneal en los cuales no pudieron colocar catéteres ureterales. Además, estos autores describieron cuatro de cinco pacientes con fibrosis retroperitoneal que no tenían desviación medial de los uréteres.

En general la TC revela una masa de tejido blando de localización central que encierra los grandes vasos y muy a menudo se extiende desde el hilio renal hasta la bifurcación de los vasos. Habitualmente la estimación de la masa se ve reforzada con el contraste, de forma máxima en las zonas de fibrosis inflamatoria activa. Cabe destacar que es posible que una placa de fibrosis central no sea visualizada en la TC (Witten, 1990).

La RM proporciona información diagnóstica similar a la de la TC. Las ventajas de la RM incluyen 1) una vista multiplanar de la lesión, 2) la visualización anatómica superior de los grandes vasos en relación con la masa y 3) la detección del flujo sanguíneo anormal sobre los vasos contraídos por la fibrosis (Witten, 1990).

Los valores anormales de laboratorio pueden incluir elevaciones de algunos de los siguientes o de todos ellos: presión arterial, concentración de BUN en suero, creatinina en suero, eritrosedimentación y nivel de gammaglobulina. Los pacientes tienen un hematócrito normal o bajo.

El tratamiento inicial se dirige a aliviar la obstrucción de las vías urinarias que a veces acompaña a la fibrosis retroperitoneal y restablecer así la función renal, las concentraciones normales de electrólitos y una orina estéril. Esto puede lograrse con la colocación de catéteres ureterales, tutores o stents. Si esto no fuera posible, puede colocarse una nefrostomía percutánea. Una vez corregida la función renal anormal, las anormalidades electrolíticas y las infecciones acompañantes de las vías uri-

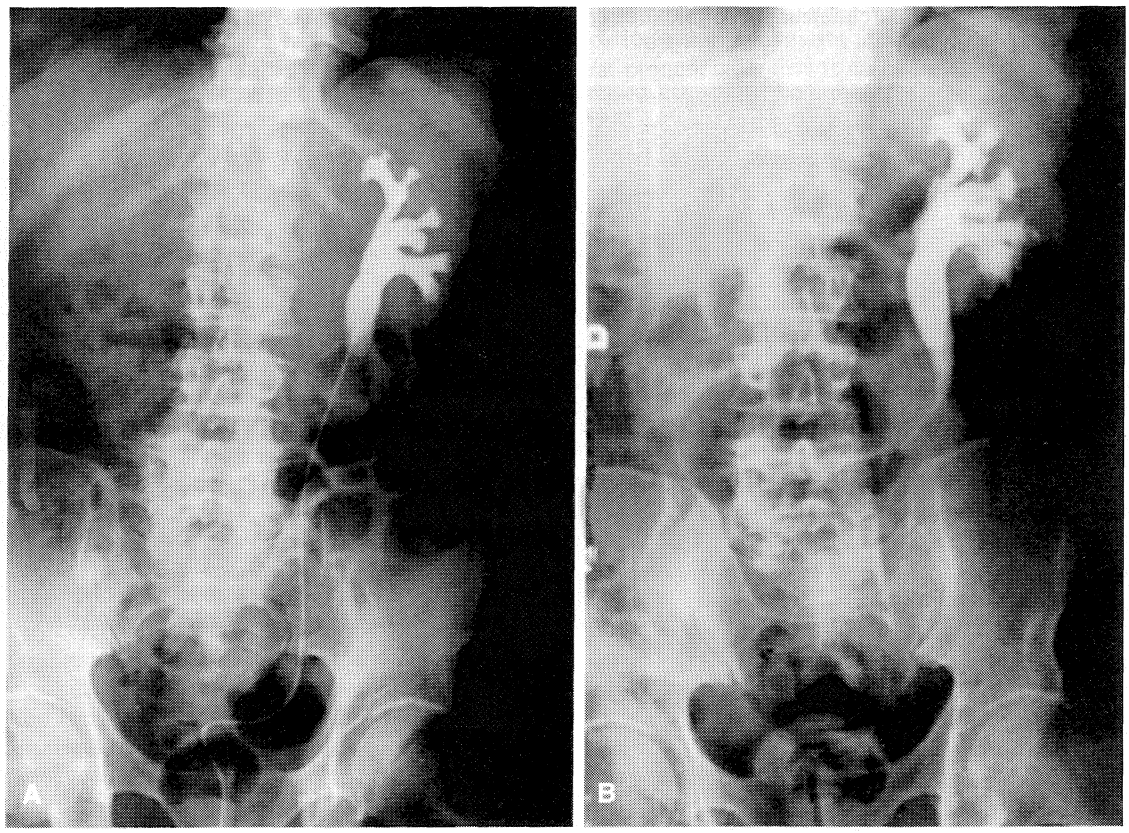


Fig. 12-5. A. Urograma retrógrado izquierdo en un paciente con fibrosis retroperitoneal. A pesar de la obstrucción un catéter uretral Nº 5 Fr pasa fácilmente hasta el riñón. **B.** La radiografía en extracción muestra un riñón hidronefrótico con desviación medial del uréter a nivel de la cuarta vértebra lumbar. Obsérvese la presencia de flujo retrógrado posiblemente secundario a la obstrucción ureteral.

narias se pueden planificar otros tratamientos farmacológicos o quirúrgicos.

La sospecha clínica de fibrosis retroperitoneal exige un diagnóstico histológico de la masa retroperitoneal. Esto se logra con una laparotomía exploradora; sin embargo, si el paciente no puede someterse por razones clínicas a la laparotomía, es factible una aspiración percutánea con aguja fina (Dash y col., 1999).

Una vez excluido el proceso maligno puede realizarse una ureterólisis ubicando el uréter en un área no afectada y siguiendo su recorrido dentro de la masa fibrótica. Se deben tomar precauciones extremas para evitar una ureterotomía y la desvascularización del uréter, ya que a veces es difícil manejar la formación ulterior de estrecheces. **Una vez movilizado fuera de la fibrosis el uréter puede trasponerse lateralmente en un manguito de peritoneo, envuelto en epiplón o intraperitonizado.** Es importante destacar que, cuando el compromiso ureteral unilateral es detectado en la exploración preoperatoria, debe realizarse una trasposición o una intraperitonización ureteral bilateral porque el uréter contralateral casi siempre se verá afectado. Se ha informado sobre la envoltura del uréter con un injerto vascular de politetrafluoroetileno (Loh y South, 1991). Elashry y col. (1996) han comunicado una ureterólisis laparoscópica satisfactoria en seis pacientes con fibrosis retroperitoneal.

En los pacientes que no son candidatos para la intervención quirúrgica puede intentarse un tratamiento más conservador. Una vez excluido un proceso maligno mediante biopsia o aspiración percutánea, puede iniciarse el tratamiento con corticosteroides. Esto se realiza en combinación con la suspensión de cualquier medicación que pueda producir fibrosis retroperitoneal, por ejemplo, metisergida o metildopa. Bourouma y col. (1997) comunicaron la resolución exitosa de la fibrosis retroperitoneal en un paciente tratado con tamoxifeno.

Lipomatosis pelviana

La lipomatosis pelviana es un trastorno benigno asociado con el depósito de grasa no encapsulada madura en el espacio pelviano retroperitoneal. Este trastorno produce una vejiga característica "piriforme", "con forma de lágrima" o "con forma de calabaza". Sin embargo, deben tomarse precauciones en el diagnóstico de lipomatosis pelviana porque varios otros trastornos pueden producir un aspecto radiológico similar de la vejiga (fig. 12-6; véase también cuadro 4-1) (Saxton, 1990).

La etiología de la lipomatosis pelviana sigue siendo poco clara. Engels (1959) describió el primer caso de lipomatosis pelviana. En la literatura existen varias comunicaciones de pacientes obesos con lipomatosis pelviana. También se han comunicado mejoría y empeoramiento del trastorno asociados con pérdida y aumento de peso, respectivamente (Sacks y Drenick, 1975). Sin embargo, si la lipomatosis pelviana se relacionara con la obesidad, uno debiera esperar que la incidencia clínica de lipomatosis pelviana fuera mucho más alta (Morretin y Wilson, 1971).

Algunos autores han postulado que la lipomatosis pelviana puede ser una subvariante de la enfermedad de

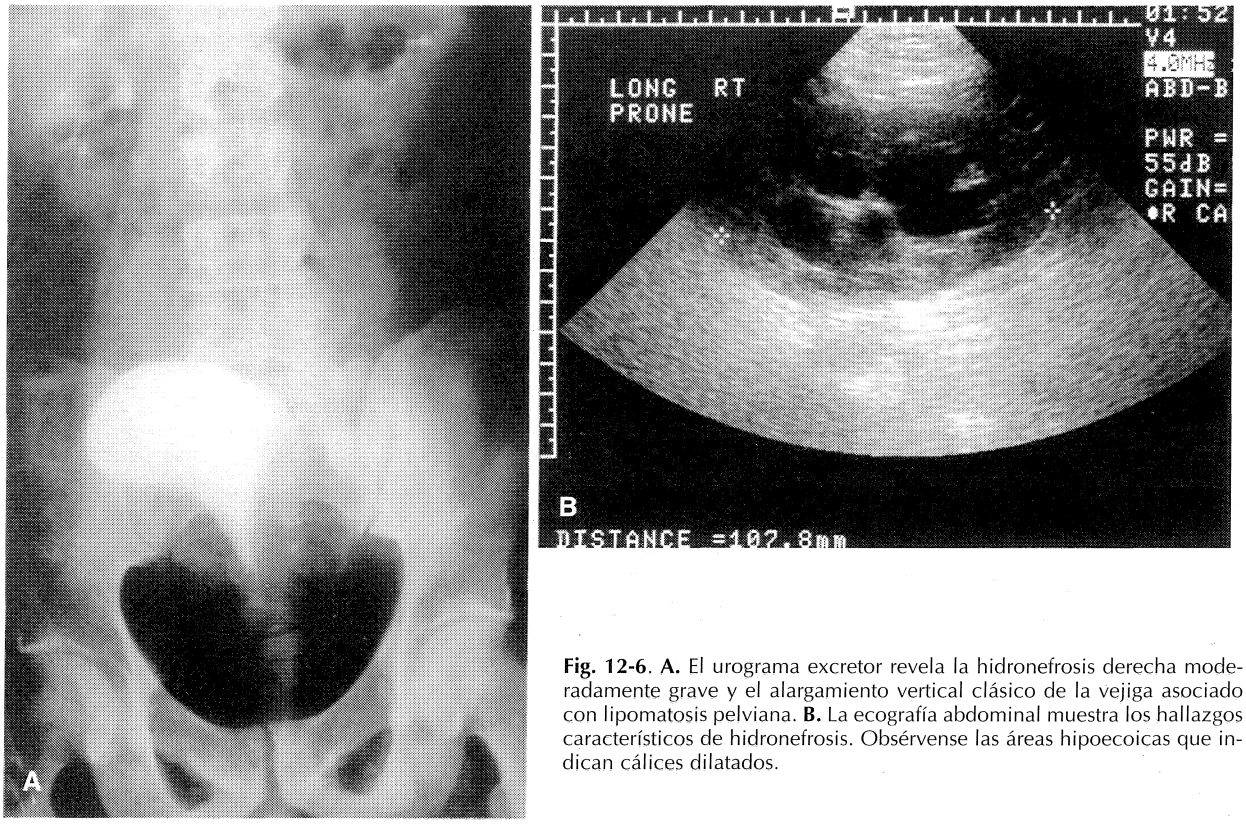


Fig. 12-6. A. El urograma excretor revela la hidronefrosis derecha moderadamente grave y el alargamiento vertical clásico de la vejiga asociado con lipomatosis pelviana. **B.** La ecografía abdominal muestra los hallazgos característicos de hidronefrosis. Obsérvense las áreas hipoecoicas que indican cálices dilatados.

Dercum (Rosenberg y col., 1963). Este proceso patológico se caracteriza por depósitos subcutáneos irregulares y dolorosos de grasa. Yalla y col. (1975) observaron cistitis glandular en la región de los orificios ureterales en dos pacientes que ellos comunicaron, así como en pacientes informados por otros autores. Por lo tanto, estos autores creen que la cistitis glandular puede causar obstrucción ureteral y la hidroureteronefrosis de la lipomatosis pelviana. Sin embargo, no está claro todavía si la cistitis glandular es la causa de la lipomatosis pelviana o su resultado.

Existe cierta creencia de que la obstrucción venosa crónica puede producir lipomatosis pelviana. Sin embargo, Schechter (1974), sugirió al informar sobre un caso de obstrucción de la vena cava con lipomatosis pelviana, que la obstrucción venosa era secundaria a la lipomatosis más que causal.

En el caso de la lipomatosis pelviana el rango etario predominante es de 25 a 55 años (Sacks y Drenick, 1975; Old y Stokes, 1978; Saxton, 1990). Sin embargo, se han comunicado casos en pacientes de 9 hasta 80 años (Engels, 1959; Moss y col., 1972). Es particularmente interesante un varón de 9 años con un síndrome de Cushing asociado. Este niño tenía una hiperplasia suprarrenal bilateral y se sometió a una suprarrenalectomía bilateral y, no obstante, presentó elevaciones persistentes de los 17-hidroxicorticosteroides y 17-cetoesteroides que no respondieron a la supresión con dexametasona. Entonces, el niño se sometió a una criohipofisectomía exitosa por un presunto adenoma hipofisario; su urograma excretor mostró la vejiga cilíndrica alargada característica con un aumento de la radiolucidez en la pelvis y vías urinarias superiores normales, compatibles con el diagnóstico radiológico de lipomatosis pelviana. Se creyó que este trastorno era secundario a un aumento en el depósito de lípidos por un aumento de la producción de corticosteroides (Moss y col., 1972).

Originariamente se creía que la lipomatosis pelviana ocurría sobre todo en hombres afronorteamericanos de edad media y pocas veces fue comunicada en mujeres (Cook y col., 1973; Old y Stokes, 1978). Sin embargo, con la revisión de 49 casos desde 1959 hasta 1974 Sacks y Drenick (1975) comunicaron que el 33% de los pacientes eran blancos. En 57 casos revisados por Old y Stokes (1978) la distribución por razas fue de 21 blancos y 28 negros, con 8 casos no especificados. De estos 57 casos, hubo 48 hombres y 4 mujeres, con 5 casos no especificados. Por lo tanto, no parece existir predominio de pacientes de raza negra con lipomatosis pelviana como fuera comunicado en la literatura temprana, aunque la población de pacientes es predominantemente masculina.

Barry y col. (1973), así como Old y Stokes (1978), observaron que alrededor del 50% de los pacientes con lipomatosis pelviana informan síntomas miccionales como polaquiuria, disuria y nocturia. Otros síntomas pueden incluir sensibilidad suprapúbica, dolor dorsal bajo, dolor pelviano, eyaculación dolorosa y tromboflebitis de las extremidades inferiores (Moss y col., 1972; Yalla y col., 1975). A pesar de la compresión rectosigmoidea los síntomas gastrointestinales fuera de la constipación son raros. Se ha comunicado un caso de obstrucción del intestino grueso secundario a una lipomatosis pelviana (Jones y col., 1985).

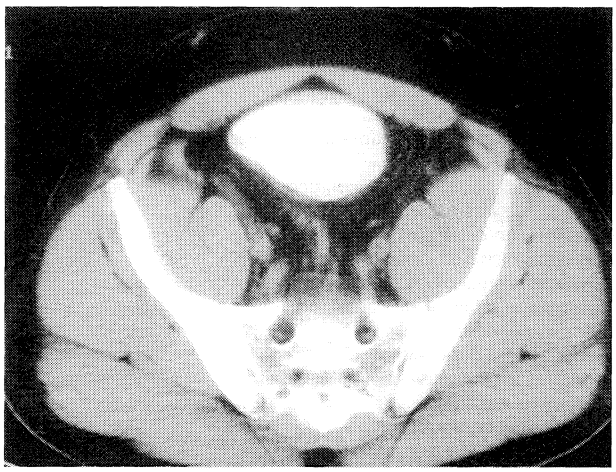


Fig. 12-7. La tomografía computarizada muestra los hallazgos radiolúcidos típicos asociados con la lipomatosis pelviana.

El examen físico puede poner en evidencia hipertensión, una masa suprapúbica y una "próstata de ubicación alta". A veces se presenta hipertensión en hasta el 50% de los pacientes con lipomatosis pelviana (Barry y col., 1973). En ocasiones la investigación de laboratorio pone en evidencia una infección urinaria así como altos niveles de BUN y creatinina.

El aspecto radiológico de la lipomatosis pelviana en el urograma excretor puede variar desde vías urinarias superiores normales hasta una hidroureteronefrosis bilateral pronunciada. En los casos típicos el uréter distal está desviado medialmente, por oposición a la porción media del uréter, con un aspecto aguzado hasta el uréter intramural distal. La vejiga tiene el aspecto piriforme, de lágrima o de calabaza que mencionamos antes con una elevación de la base de la vejiga.

La TC facilita el diagnóstico de la lipomatosis pelviana debido a su capacidad para identificar la grasa, debido a los valores de baja atenuación de la grasa en la TC (Montgomery y Gammill, 1984; Saxton, 1990; fig. 12-7). Además es idealmente apropiada para el diagnóstico de lipomatosis pelviana porque también puede distinguir las otras causas de una vejiga piriforme mencionadas en el cuadro 12-4. La TC también puede eliminar la necesidad de un enema de bario. Cuando se realiza, el enema de bario muestra una rectificación y un aspecto tubular característicos del recto con una mucosa normal.

La RM puede ofrecer más detalles de los cambios anatómicos resultantes de la infiltración de grasa en la pelvis (es decir, plano de grasa que se diseca a lo largo de la fascia de Denonvilliers que separa la próstata del recto) (Demas y col., 1988). Sin embargo, en el contexto clínico típico la RM tiene pocas ventajas sobre la TC.

En el paciente de sexo masculino con lipomatosis pelviana la cistoscopia puede ser difícil debido a la uretra alargada y la base vesical elevada; es más factible con un cistoscopio flexible. A veces la mucosa vesical se encuentra afectada por una cistitis glandular. Dado que se ha comunicado un caso de adenocarcinoma de la vejiga

Cuadro 12-4. *Causas de una vejiga piriforme**

Hematoma, urinoma o absceso perivesical
Hipertrofia del iliopsoas
Lipomatosis pelviana
Linfoma en los ganglios linfáticos pelvianos o infiltrante alrededor de la vejiga
Carcinoma, por ejemplo prostático, en los ganglios pelvianos o infiltrante alrededor de la vejiga
Obstrucción de la vena cava inferior
Linfoquistes o linfoceles bilaterales
Aneurismas ilíacos bilaterales
Reemplazo bilateral de cadera con cemento extruido
Fibrosis pelviana
Seudoquistes pancreáticos
Prolapso importante
Cicatrices o edema
Linfadenopatía lipoplástica
Balones de compresión ureteral

* Otros términos descriptivos han incluido la vejiga con forma de calabaza y de lágrima invertida.
Tomado de Saxton H: Pelvic lipomatosis. En Pollack H (ed): Clinical Urography, vol. 3, Philadelphia, WB Saunders, 1990, págs. 2458-2468.
Basado en Ambos MA, Bosniak MA, LeFleur RS, Madayag MA: The pear-shaped bladder. Radiology 1977;122:85-88.

en un paciente con cistitis glandular y lipomatosis pelviana se debe prestar cuidadosa atención a las anormalidades mucosas durante la cistoscopia en un paciente con lipomatosis pelviana (Johnston y col., 1980).

Carpenter (1973) ha comunicado la división de los pacientes con lipomatosis pelviana en dos grupos. El primer grupo son los hombres robustos u obesos y jóvenes con síntomas vagos de malestar pelviano, hematuria macroscópica, polaquiuria e hipertensión y con una salud general por otra parte buena. El segundo grupo son los hombres mayores de 60 años cuya enfermedad se descubre durante la evaluación de síntomas de prostatismo. El primer grupo puede progresar hasta formas más graves de uropatía obstructiva, mientras que el segundo grupo habitualmente no desarrolla progresión de la enfermedad.

Una vez realizado el diagnóstico de lipomatosis pelviana existe poca necesidad o ninguna de la biopsia de la masa adiposa (Hatten y col., 1977; Werboff y col., 1979). Sacks y Drenick (1975) han demostrado que los pacientes sin una anormalidad importante en las vías urinarias superiores y pérdida de la función renal pueden beneficiarse con una reducción del peso. Las opciones quirúrgicas en los pacientes con hidroureteronefrosis progresiva y pérdida de la función renal incluyen colocación de tutores ureterales, nefrostomía percutánea, reimplantación del uréter en la cúpula vesical y derivación urinaria. Se ha comunicado la extirpación exitosa del tejido pelviano adiposo sin recurrencia (Carpenter, 1973; Ballesteros, 1977; Mollitt y Glover, 1980). Sin embargo, debe advertirse al cirujano urológico sobre las dificultades técnicas para extirpar este tejido adiposo. Estas dificultades incluyen 1) una pérdida importante de sangre debido a la presencia de venas grandes y extensas dentro de la masa y 2) la obliteración de los planos tisulares normales, lo que aumenta la probabilidad de un traumatismo accidental del intestino y las vías urinarias.

Trastornos benignos del sistema reproductor femenino

Embarazo

La dilatación de los uréteres ocurre en forma habitual durante el embarazo, comienza en la 6ª a la 10ª semana de gestación y progresa en el 90% de las mujeres para las semanas 26 a 28 de gestación (Loughlin, 1997). Faundes y col. (1998) realizaron ecografías seriadas prospectivas en 1.506 mujeres embarazadas y 181 mujeres posparto. Estos autores observaron que el 50% de las mujeres tenían una dilatación de las vías urinarias durante el segundo y el tercer trimestre de embarazo. Erickson y col. (1979) comunicaron una incidencia del 60 al 65% de dilatación de las vías urinarias en 449 pacientes embarazadas. La dilatación aumenta hasta las 30 semanas de gestación y se mantiene estable durante las 10 semanas restantes. La incidencia de dilatación es máxima en la mujer nulípara. Faundes y col. también observaron dilatación en el 10 al 15% de las mujeres antes de que el útero alcanzara el reborde pelviano. Esto sustenta la hipótesis de que la relajación del músculo liso de las vías urinarias mediada por progesterona es un mecanismo para la dilatación ureteral durante el embarazo. El hecho de que la dilatación ureteral ocurre más a menudo y progresa más rápidamente después de las 21 semanas de gestación sostiene la teoría de la compresión de los uréteres por el útero grávido en ese momento. Estos dos mecanismos pueden funcionar en forma sinérgica y no es necesario que sean mutuamente excluyentes. La dilatación observada durante el embarazo persistió en el 6% de las mujeres en el puerperio. Se ha propuesto un cuadro de diámetros calicinales máximos de los riñones derecho e izquierdo según la edad gestacional (Faundes y col., 1998) (cuadro 12-5). Puede ser beneficioso para las pacientes que tienen mediciones calicinales más allá de este diámetro ser tratadas por síntomas potenciales de obstrucción durante el embarazo. Antes de que estos datos puedan utilizarse en la clínica otros autores deben realizar otras investigaciones.

Las mujeres embarazadas experimentan en ocasiones náuseas, vómitos, dolor dorsal, polaquiuria y disuria. Estos síntomas también pueden ser el resultado de la obstrucción ureteral. La habilidad para diferenciar estos síntomas en asociación con la hidronefrosis del embarazo es un desafío importante para cualquier urólogo clínico. El examen de la orina de la paciente (preferentemente una muestra obtenida por cateterismo) con un urocultivo es útil para diferenciar el cólico renal obstructivo de la pielonefritis. El tratamiento inicial debe consistir en hidratación IV y antibióticos apropiados, porque el 50 al 67% de los cálculos son eliminados de forma espontánea (Loughlin, 1997). Cuando los síntomas empeoran a pesar de las medidas conservadoras puede requerirse un tratamiento más invasivo, es decir la colocación de un tutor ureteral, una nefrostomía percutánea o una ureteroscopia, con litotricia o sin ella. El diagnóstico de una obstrucción ureteral puede facilitarse con un urograma excretor de una sola radiografía (fig. 12-8). Sin embar-

Cuadro 12-5. *Percentilos observados y ajustados de diámetro máximo de los cálices (mm) de los riñones derecho e izquierdo según la edad gestacional*

Edad gestacional (semana)	Percentilos observados				Percentilos ajustados			
	Derecha		Izquierda		Derecha		Izquierda	
	50	75	90	90	50	75	90	90
4-6	0,0	3,0	5,0	2,1	1,4	2,4	3,4	0,1
7-8	0,0	0,0	5,0	0,0	0,3	3,2	4,5	2,2
9-10	0,0	0,0	4,0	0,0	1,2	4,0	5,7	3,5
11-12	0,0	5,0	7,0	6,0	2,0	4,9	7,0	4,5
13-14	0,0	5,8	8,0	6,9	2,7	5,7	8,4	5,3
15-16	0,0	1,0	8,9	4,9	3,0	6,7	9,8	6,0
17-18	5,0	9,5	12,0	8,8	3,7	7,6	11,2	6,6
19-20	0,0	8,0	11,0	7,7	4,2	8,6	2,6	7,1
21-22	5,0	9,0	13,8	6,8	4,6	9,6	13,9	7,1
23-24	8,0	12,0	15,0	8,2	4,9	10,5	15,1	7,9
25-26	7,0	13,0	16,7	8,0	5,3	11,4	16,2	8,2
27-28	7,0	13,0	21,0	9,0	5,6	12,2	17,2	8,4
29-30	7,0	11,0	16,0	9,0	5,9	13,0	18,0	8,6
31-32	8,0	15,5	19,4	8,2	6,1	13,7	18,7	8,7
33-34	4,5	13,0	20,5	8,5	6,4	14,3	19,3	8,8
35-36	6,0	15,0	19,0	8,0	6,6	14,8	19,7	8,9
37-38	5,0	14,0	20,4	8,0	6,8	15,2	19,8	8,9
39-42	7,0	14,0	17,0	9,2	7,1	15,5	19,8	8,7

go, debido a que la exposición a 1 rad de los rayos X aumenta 2,4 veces el riesgo de desarrollo de un proceso maligno de la infancia sería prudente evitar la irradiación del feto (Loughlin, 1997). Otras opciones potenciales para el diagnóstico de obstrucción pueden ser el IR renal a partir de la ecografía Doppler, la ecografía endoluminal y la RM.

Eika y Skajaa (1988) describieron una mujer con anuria en la 26ª semana de embarazo con dolor bilateral en el dorso. D'Elia y col. (1982) informaron sobre una paciente con anuria durante la semana 39 de gestación asociada con dolor lumbar izquierdo y un riñón izquierdo único. El primer caso fue manejado con la colocación de tutores ureterales en doble J y hubo una mejoría pronunciada del volumen urinario y los síntomas. El segundo caso fue manejado mediante una intervención cesárea porque la concentración de creatinina siguió aumentando a pesar de los cambios de posición. Después del parto la función renal mejoró. Ambos casos avalan la teoría de la compresión ureteral como causa de hidronefrosis del embarazo.

Embarazo extrauterino

Hovadhanakul y col. (1971) describieron el caso de una mujer de 29 años con dolor lumbar derecho de 6 semanas de duración y un embarazo intratubario derecho ectópico. Éste fue el primer caso de obstrucción ureteral en 102.339 partos y 387 embarazos ectópicos durante 19 años en esa institución. La exploración quirúrgica puso en evidencia una masa quística de $10 \times 5 \times 3$ cm que coexistía con una vena ovárica dilatada. Ambas lesiones fueron extirpadas y, en el posoperatorio, el urograma excretor mostró una mejoría de la hidronefrosis. Cumming (1988) comunicó un caso de obstrucción ureteral bilateral a partir de un embarazo ectópico roto.

Anormalidades pelvianas benignas

Absceso tuboovárico

Las pacientes con un dolor abdominopelviano agudo o crónico pueden tener distintos trastornos ginecológicos (cuadro 12-6) (Heweitt y Brown, 2000). Varios de estos trastornos pueden conducir a una hidroureteronefrosis,

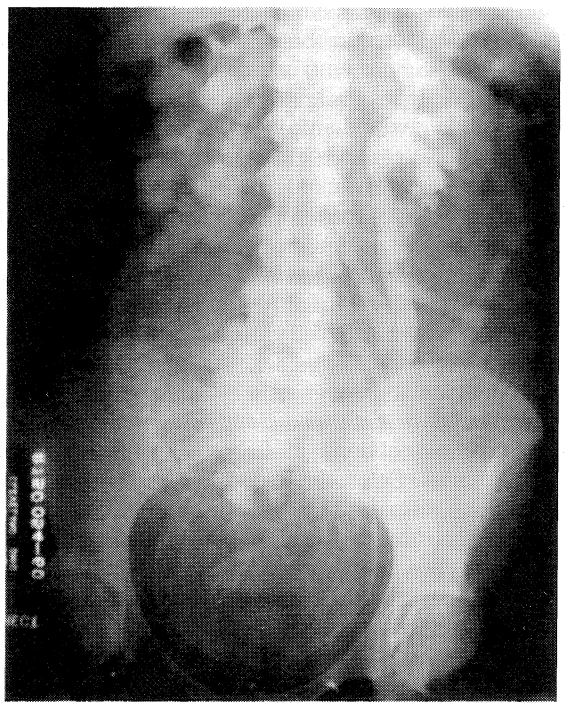


Fig. 12-8. Hidronefrosis bilateral resultante de un útero grávido durante el tercer trimestre. Después del parto la hidronefrosis se resolvió.

Cuadro 12-6. *Algunas causas de dolor pelviano en adolescentes*

Agudo	*Crónico-cíclico*	*Crónico-no cíclico*
Enfermedad pelviana inflamatoria	Dismenorrea	Endometriosis
Embarazo ectópico	Mittelschmerz (dolor pelviano intermenstrual)	Adherencias
Torsión anexial	Endometriosis	Masa ovárica
Síndrome de rotura de quiste de ovario	Torsión	Intestino irritable
Quiste de cuerpo lúteo hemorrágico	Anomalías obstructivas del conducto de Müller	Constipación
Apendicitis		Enfermedad intestinal inflamatoria
Gastroenteritis		Intolerancia a la lactosa
Obstrucción intestinal		Infección intestinal
Infección urinaria		Urolitiasis
Urolitiasis		Musculoesqueléticas
Pielonefritis		Psicosomáticas

una obstrucción ureteral o ambas. Esta sección se focaliza en un absceso tuboovárico como causa potencial de hidroureteronefrosis. La enfermedad inflamatoria pelviana afecta a 1 millón de mujeres norteamericanas anualmente, el 20 al 30% de las cuales son adolescentes (Pletcher y Slap, 1998). Las adolescentes suelen presentarse con un proceso patológico más avanzado y por lo tanto sufren más secuelas por la enfermedad inflamatoria pelviana como absceso tuboovárico, peritonitis y perihepatitis. La enfermedad inflamatoria pelviana debe ser el diagnóstico considerado primero en la paciente sexualmente activa y que refiere dolor pelviano.

Phillips (1974) revisó los hallazgos en el urograma excretor de 44 casos de absceso tuboovárico y observó que el 39% se asociaba con dilatación ureteral. El punto de obstrucción ocurría en el reborde pelviano o inmediatamente por debajo de él en todos los casos y era bilateral en el 53%, del lado derecho en el 35% y del lado izquierdo en el 12%. Se presentó una desviacion lateral del uréter en el 23% de los pacientes, mientras que el uréter estaba desviado medialmente en el 14%. En la mayoría de los casos (86%) el único hallazgo en el urograma excretor fue una masa pelviana. El hallazgo de una desviación medial del uréter es más característico de un absceso tuboovárico que de cualquier otro tipo de masa pelviana. Por ejemplo, los tumores ováricos tienden a producir una desviación lateral del uréter. La explicación más probable de este hallazgo es que la inflamación y la fibrosis adyacente al uréter pelviano encierran el uréter y lo desplazan medialmente.

En general la enfermedad inflamatoria pelviana se asocia con dolor abdominal, fiebre y, posiblemente, náuseas y vómitos. Otros síntomas posibles incluyen secreción vaginal, dispareunia y disuria. En el examen físico se observa sensibilidad en el abdomen inferior, dolor a la palpación de los anexos y sensibilidad con el movimiento del cuello uterino. **Los dos patógenos más frecuentes son *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*. Las pacientes que presentan una infección por *N. gonorrhoeae* tienden a presentar síntomas más graves por la endotoxina producida por las bacterias.** Es posible que las pacientes con un absceso tuboovárico no tengan ningún síntoma abdominal en el momento de la presentación. Phillips (1974) describió 13 de 44 pacientes que fueron hospitalizadas con un absceso tuboovárico que se presentaron para una investigación de una masa pelviana sin otros signos ni síntomas de una enfermedad inflamatoria pelviana aguda.

Las pacientes con enfermedad inflamatoria pelviana reciben un tratamiento antibiótico oral, IV o ambos, de acuerdo con las circunstancias clínicas. Esto puede incluir cefotetán 2 g por vía intravenosa cada 12 horas o cefoxitina 2 g por vía intravenosa cada 6 horas con doxiciclina 100 mg por vía oral cada 12 horas. Los regímenes exclusivamente orales pueden incluir ofloxacina 400 mg por boca dos veces al día durante 14 días más metronidazol 500 mg por boca dos veces al día durante 14 días. Las pacientes que no responden a estos tratamientos deben someterse rápidamente a una evaluación ecográfica. Si en una paciente se sospecha una enfermedad inflamatoria pelviana y tiene una prueba de embarazo positiva, también debe realizarse inicialmente una ecografía. Las características ecográficas incluyen una estructura anexial tubular y engrosada que corresponde a una trompa de Falopio inflamada con líquido central o sin él. Más tarde, puede formarse un complejo tuboovárico que se visualiza ecográficamente como un tubo engrosado conectado al ovario. La progresión de este proceso conduce a veces a un absceso tuboovárico, que puede aparecer como múltiples estructuras de paredes gruesas, dilatadas y llenas de líquido (Bau y Atri, 2000). Cuando el diagnóstico mediante TC se realiza por dolor abdominal es posible que ponga en evidencia una masa ovárica quística o compleja, posiblemente asociada con líquido o hemorragia en el fondo de saco de Douglas o en la gotera paracólica derecha (Rao y col., 1999).

El absceso tuboovárico responde a la antibioticoterapia en el 75 al 80% de las pacientes, sobre todo si el absceso tiene menos de 8 cm. Cuando el absceso tuboovárico no responde al tratamiento farmacológico en 4 a 5 días, se rompe o produce dolor pelviano crónico, está indicada la intervención quirúrgica. Históricamente el tratamiento del absceso tuboovárico era la histerectomía abdominal total y la salpingooforectomía bilateral. En la actualidad los tratamientos se inclinan más hacia la preservación del útero y los ovarios, sobre todo en la paciente adolescente con una futuro reproductivo. Estos tratamientos incluyen anexectomía unilateral, drenaje de los abscesos por vía laparoscópica o transvaginal con control ecográfico y antibioticoterapia continua (Rice, 1999). El tratamiento del absceso suele conducir a la resolución de la obstrucción ureteral y no se requiere ningún otro tratamiento.

Endometriosis

La endometriosis se define como la presencia de tejido endometrial funcional fuera de su localización normal en el fondo uterino. El tejido habitualmente está confinado a los ovarios, los ligamentos uterosacros, el fondo de saco y los **ligamentos anchos**. Sin embargo, se ha documentado tejido endometrial casi en todos los sistemas de órganos del cuerpo, es decir, SNC, pulmones, corazón, intestinos delgado y grueso y el tracto genitou-

rinario (Jubanyik y Comite, 1997); se ha descrito hasta en el 10% de las mujeres de edad reproductiva, con una incidencia pico a mediados de la tercera década (Eskenazi y Warner, 1997). No existe ninguna relación entre endometriosis y raza o nivel socioeconómico.

La endometriosis de las vías urinarias se encuentra predominantemente en la vejiga y representa el 70 al 80% de los casos. El uréter puede estar afectado en el 15 al 20% de los casos (Williams, 1975). El compromiso puede ser intrínseco o extrínseco. La endometriosis intrínseca se caracteriza por glándulas endometriales y estroma dentro de la lámina propia, la túnica muscular o la luz ureteral; la endometriosis extrínseca se localiza dentro de la adventicia ureteral solamente y los tejidos periureterales. La forma más frecuente de endometriosis del uréter es la extrínseca y se presenta en el 80% de las pacientes. El lado izquierdo se encuentra afectado en el 64% de los casos y ambos lados en el 19% de los casos (Stebbing y Notley, 1995; Vercellini y col., 2000). La localización más frecuente de la obstrucción ureteral es en los ligamentos uterosacros (Moore y col., 1979). Vercellini y col. (2000) presentaron seis casos de obstrucción ureteral secundaria a endometriosis y todas las pacientes tenían una obstrucción del tercio distal del uréter izquierdo.

Menos del 50% de las pacientes con obstrucción ureteral secundaria a endometriosis tienen síntomas (Moore y col., 1979). Las pacientes sintomáticas pueden experimentar dolor lumbar cíclico, disuria, urgencia miccional, infecciones urinarias y hematuria (Jubanyik y Comite, 1997). Las pacientes con endometriosis intrínseca experimentan estos síntomas más que el grupo con enfermedad extrínseca.

Dado que un gran porcentaje de pacientes con endometriosis ureteral puede tener una obstrucción asintomática del riñón con pérdida de la función renal parece razonable obtener imágenes de las vías urinarias superiores en todas las pacientes con endometriosis pelviana. Las imágenes iniciales pueden obtenerse con ecografía como prueba no invasiva para buscar una hidroureteronefrosis. Debido a que la obstrucción puede ser insidiosa y progresiva es posible que no se detecte la hidroureteronefrosis fácilmente con la ecografía. Un urograma excretor puede ser una prueba mejor cuando el índice de sospecha para el compromiso ureteral es alto (fig. 12-9). La enfermedad intrínseca tiende a producir defectos de relleno, mientras que la enfermedad intrínseca muestra estrecheces lisas (Stebbing y Notley, 1995). La ureteropielografía retrógrada, la TC y la RM pueden ayudar a determinar la localización y el volumen exactos de la enfermedad. Ésta sería una información útil para planificar el tratamiento futuro.

El tratamiento tiene varios objetivos: 1) preservación de la función renal, 2) manejo del proceso patológico progresivo, 3) mantenimiento de la fertilidad de la paciente y 4) alivio de los síntomas de la paciente con los métodos menos invasivos disponibles.

Cuando la función renal es normal y hay una hidronefrosis mínima a leve sin obstrucción según lo determina el centellograma renal con radionúclidos, se puede intentar la hormonoterapia. Se ha intentado con éxito el danazol o la hormona liberadora de gonadotrofinas. Rivlin y col. (1990) describieron tres pacientes tratadas con acetato de leuprolida durante 6 a 9 meses antes de la intervención. Una paciente tenía una obstrucción ureteral bilateral y dos tenían obstrucción ureteral unilateral. La obstrucción se resolvió en la paciente con obstrucción ureteral bilateral y en una de las pacientes con obstrucción ureteral unilateral. El fracaso ocurrió en la paciente que tenía una enfermedad ureteral intrínseca. Kyriakidis y Pappas (1995) comunicaron un caso de endometriosis ureteral recurrente que se resolvió con extirpación y danazol 400 mg dos veces al día, lo que demuestra la necesidad de la terapia de combinación en algunas pacientes. Otros autores han mostrado tasas de recurrencia altas, efectos colaterales y fracaso de la hormonoterapia cuando es utilizada como único tratamiento en los casos más avanzados de afectación ureteral (Lam y col., 1992).

En la paciente con hidroureteronefrosis, enfermedad periureteral y fibrosis la intervención quirúrgica puede ser el tratamiento de elección. Si la paciente no desea otros embarazos, el tratamiento debe incluir la histerectomía abdominal total y la salpingooforectomía bilateral; si desea otros embarazos, son factibles los procedimientos resectivos menores, como la ooforectomía unilateral. Los procedimientos quirúrgicos sobre el tracto urinario pueden incluir ureterólisis, excisión y ureteroureterostomía, excisión y ureteroneocistostomía y nefrectomía. También se han informado éxitos con estos procedimientos cuando se realizan por vía laparoscópica (Nezhat y col., 1992).

Remanentes ováricos

El síndrome del remanente ovárico es un trastorno en el cual quedan restos de la corteza ovárica después de la ooforectomía bilateral los cuales se vuelven funcionantes y quísticos. Normalmente, la extirpación de los ovarios no es un procedimiento quirúrgico difícil. Sin embargo, cuando existe un proceso patológico periovárico extenso puede ocurrir la implantación del tejido ovárico en el retroperitoneo. El remanente ovárico puede liberar un óvulo debido a la actividad enzimática del líquido folicular. El líquido folicular puede producir un proceso fibrótico que es responsable de la obstrucción ureteral en estas pacientes (Horowitz y Elguezabal, 1966). Este proceso es diferente del síndrome del ovario residual, en el cual los síntomas pelvianos se originan en los ovarios preservados en el momento de la histerectomía.

Los síntomas de la paciente suelen ser cíclicos e incluyen dolor pelviano que es constante, sordo, no se irradia y suele estar localizado en la zona de la masa. Algunas pacientes pueden tener constipación y síntomas urinarios como polaquiuria, urgencia miccional y dolor lumbar (Horowitz y Elguezabal, 1966).

En general la ecografía es capaz de revelar la masa en todas las pacientes, aun cuando no sea palpable clínicamente (Horowitz y Elguezabal, 1966). La TC es útil para concebir la relación entre esta masa y las estructuras circundantes. En ocho pacientes descritas por Lafferty y col. (1996) las masas variaron entre 3 y 10 cm, con un promedio de 6 cm.

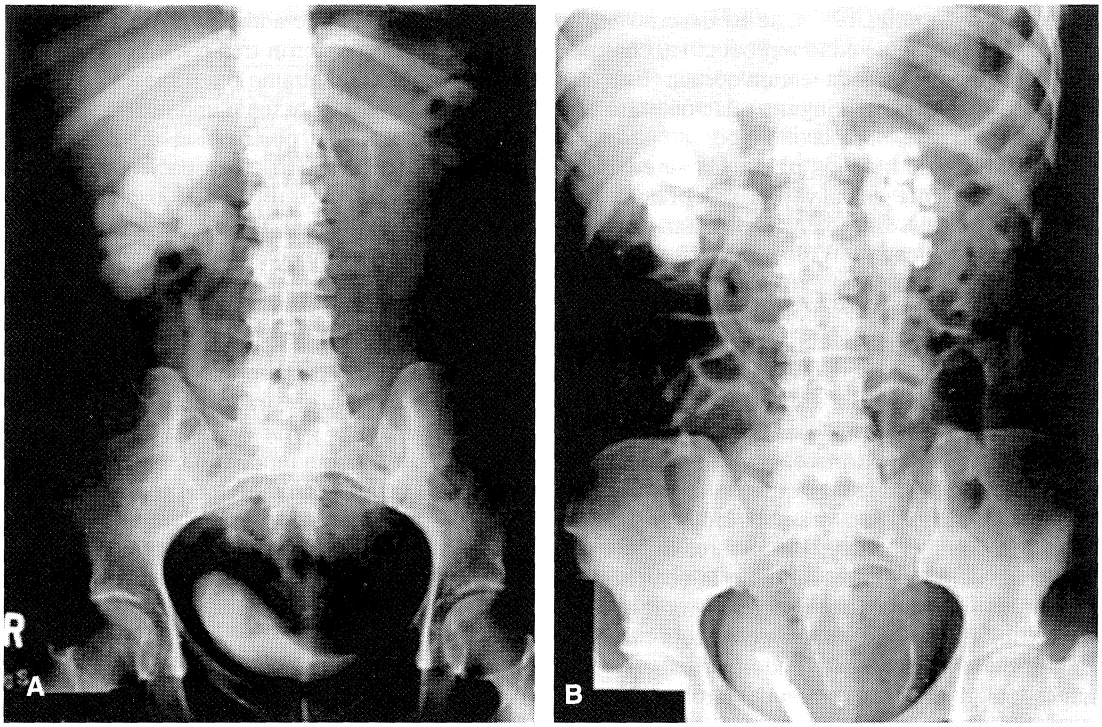


Fig. 12-9. A. El urograma excretor muestra una hidroureteronefrosis derecha grave y ninguna función aparente del riñón izquierdo en una paciente con endometriosis extensa. **B.** El urograma retrógrado muestra obstrucción de los uréteres distales. Se realizó una ureteroneocistostomía, una histerectomía abdominal total y una salpingooforectomía bilateral.

En general el tratamiento es una combinación de laparotomía, ablación de la masa retroperitoneal y ureterólisis. Algunas veces recomiendan la colocación de tutores ureterales antes de la operación (Berek y Darney, 1979). Sin embargo, Lafferty y col. (1996) piensan que la exposición adecuada del retroperitoneo y la identificación ureteral temprana impiden las lesiones ureterales. En algunos casos se requiere reimplantar el uréter. Aunque la cirugía es el tratamiento aceptado, se asocia con una tasa de recurrencia del 8 al 10% (Lafferty y col., 1996).

Lesiones ocupantes del útero y los ovarios

Cuando las lesiones benignas del útero y el ovario se vuelven lo suficientemente grandes, pueden producir una obstrucción ureteral, habitualmente por la compresión del uréter. Es muy probable que estas masas benignas sean fibroides, quistes ováricos o fibromas. Los fibroides o leiomiomas uterinos son los tumores más frecuentes del tracto genital femenino superior, se presentan aproximadamente en el 20 al 50% de las mujeres y, por lo tanto, representan el tumor benigno más frecuente de la mujer que produce una obstrucción ureteral (Greenberg y Kazamel, 1995). La obstrucción puede ocurrir por compresión uretral, o porque estos tumores empujan la vejiga hacia adelante y causan un aumento del ángulo uretrovesical, o bien por presión directa sobre los uréteres propiamente dichos. El sitio más frecuente de compresión ureteral es el reborde de la pelvis ósea en donde los uréteres cruzan los vasos ilíacos y el lado derecho es el más afectado.

La ecografía, el urograma excretor y la TC son los procedimientos radiológicos más importantes en la paciente que presenta una masa pelviana. La ecografía y la TC ayudan a delinear la presencia de hidronefrosis y la naturaleza de la masa pelviana. El urograma excretor y el centellograma con radionúclidos pueden ayudar a determinar si, de hecho, se presenta una obstrucción ureteral o una simple hidronefrosis sin obstrucción (véase fig. 12-10).

Prolapso uterino

La asociación de prolapso uterino e hidronefrosis se remonta al año 1846, cuando Virchow comunicó la asociación en una serie de autopsias (Chapman, 1975). La incidencia de dilatación ureteral e hidronefrosis varía desde el 7% (Rudin y col., 1974) hasta el 80% (Brettauer y Rubin, 1923). Klempner (1952) observó que la incidencia de dilatación ureteral aumentaba con el grado de prolapso. **La dilatación puede variar desde el 5% en el prolapso de primer grado hasta el 40% en las pacientes con un prolapso de tercer grado.** En la serie comunicada por Jones y Evison (1977) todas las pacientes excepto una tenían una dilatación ureteral bilateral; el uréter derecho estaba dilatado en el caso unilateral. Brettauer y Rubin (1923) describieron 8 de 10 casos de prolapso uterino con hidroureteronefrosis. En su serie un 50% de los casos fue unilateral y 50% fue una dilatación ureteral bilateral. Dado que la asociación entre hidroureteronefrosis y prolapso uterino parece relativamente frecuente es razonable obtener imágenes del tracto urinario mediante ecografía, urograma excretor o ambos en estas pacientes. Ello es especialmente cierto en las pacientes con grados más graves de prolapso.

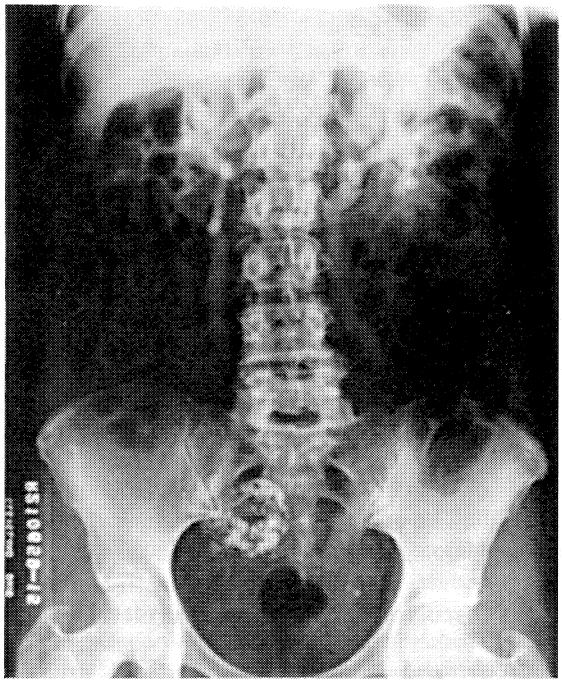


Fig. 12-10. Hidronefrosis bilateral secundaria a un gran útero fibroide calcificado. Después de una histerectomía las vías urinarias superiores retornaron a la normalidad.

Existen varios mecanismos propuestos para el desarrollo de hidroureteronefrosis en las pacientes con prolapso uterino, entre ellos 1) torsión de la uretra y estasis urinaria en el cistocele (formación de una vejiga en reloj de arena), 2) estiramiento intramural de la pared vesical con compresión del uréter intramural, 3) constricción del uréter por la arteria y la vena uterina a medida que el uréter es estirado sobre estos vasos como resultado del descenso del útero durante el prolapso (Brettauer y Rubin, 1923), 4) compresión mecánica de los uréteres contra el tejido blando de la pelvis y la musculatura elevadora del ano a medida que la vejiga se hernia a través de este soporte muscular y 5) constricción de los uréteres por los ligamentos de Mackenrodt (ligamentos cardinales). Los uréteres discurren a través de estos ligamentos y, con el descenso uterino, pueden traccionar de los uréteres y comprimirlos (Chapman, 1975).

La corrección quirúrgica del prolapso uterino mejora la hidroureteronefrosis en la mayoría de los casos. Cuando la paciente no es una buena candidata quirúrgica, un pesario puede corregir el trastorno. Si las infecciones urinarias se repiten en el posoperatorio, debe realizarse una revaluación para la persistencia de la hidroureteronefrosis con ecografía o un urograma excretor.

Ligadura ureteral y lesión intraoperatoria

La ligadura ureteral es una complicación relativamente infrecuente pero potencialmente grave de la cirugía pelviana. Hoch y col. (1975) detallaron 23 lesiones ureterales en un período de 5 años en su institución. El 70% de las lesiones ocurrió durante procedimientos ginecológicos, mientras que el 30% fue durante procedimientos quirúrgicos generales. Once de las 16 lesiones ginecológicas fueron durante una histerectomía abdominal, mientras que las lesiones quirúrgicas generales ocurrieron durante procedimientos vasculares e intestinales (Hoch y col., 1975). Gilmour y col. (1999) comunicaron una incidencia de lesiones ureterales de 0,2 a 14,6 por 1.000 operaciones ginecológicas. El sitio más frecuente de lesión ureteral es el reborde pelviano y el 75% de las lesiones ocurre en esta localización (fig. 12-11) (Daly y Higgins, 1988).

Los factores de riesgo para las lesiones ureterales incluyen 1) operaciones previas en la pelvis, 2) operación en el reborde pelviano, 3) anatomía distorsionada en la pared lateral de la pelvis, el reborde pelviano o ambos, 4) extirpación de los anexos después de una histerectomía previa, 5) extirpación de neoplasias, abscesos o endometriomas del ovario y 6) reparación de las lesiones vesicales (Tarkington y col., 1991; Daly y Higgins, 1988). Algunos autores recomiendan la colocación preoperatoria de tutores ureterales para minimizar la lesión ureteral intraoperatoria. Sin embargo, Kuno y col. (1998) describie-

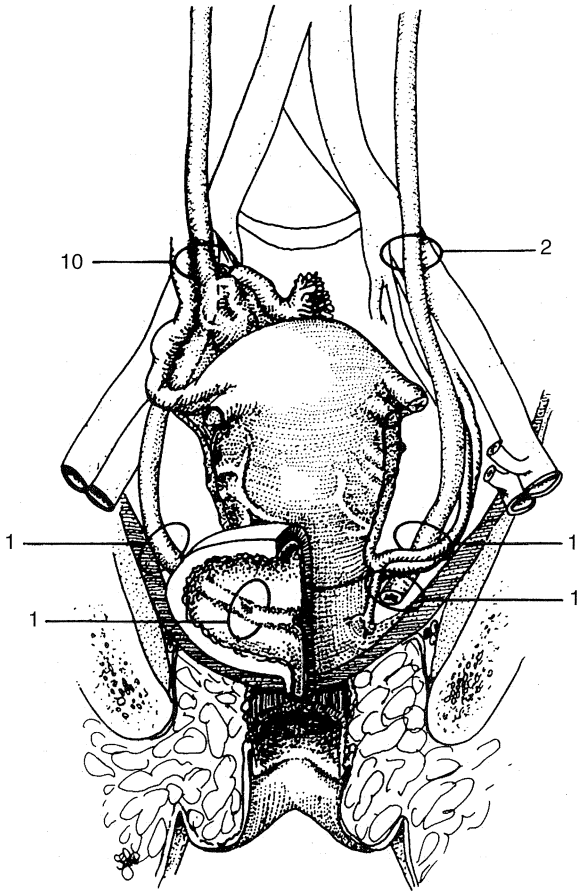


Fig. 12-11. Sitios y número de lesiones ureterales. 10. Lesiones ureterales en el reborde pelviano; 2. Lesiones ureterales en el reborde pelviano; 1. Lesión ureteral en donde el uréter cruza por debajo de la arteria uterina; 1. Lesión ureteral en la porción intramural de la vejiga y 1. lesión ureteral en la pared lateral pelviana. (Tomado de Daly J, Higgins KA: Injury to the ureter during gynecologic surgical procedures. Surg Gynecol Obstet 1988;167:19-22 © The American College of Surgeons.)

ron el uso de catéteres ureterales profilácticos en 469 de 3.071 pacientes que se sometieron a intervenciones ginecológicas. No se observaron lesiones en el grupo con laparoscopia, mientras que ocurrieron 4 lesiones en el grupo con laparotomía. Dos de las 4 lesiones ocurrieron en pacientes que tenían catéteres ureterales profilácticos y 2 en el grupo sin cateterismo (una incidencia del 0,62% y del 0,10%, respectivamente). Mann (1991) sugirió la ausencia de beneficio de las imágenes sistemáticas de las vías urinarias antes de la operación. Cuatro de 16 pacientes con transección ureteral se habían sometido a un urograma excretor preoperatorio, una TC o ambos y el cirujano tenía pleno conocimiento preoperatorio de la proximidad del uréter al sitio quirúrgico. Mann recomendó el uso de las imágenes preoperatorias del tracto urinario en las pacientes con masas de más de 10 cm, operaciones ginecológicas extensas previas o trastornos malignos sospechados o conocidos. Daly y Higgins (1988) también describieron la lesión en 5 de 16 pacientes en las cuales se obtuvo un urograma excretor preoperatorio. Tanto Mann (1991) como Daly y Higgins (1988) piensan que la visualización directa del uréter durante el procedimiento quirúrgico, con una disección cuidadosa, es la mejor forma de evitar la lesión ureteral.

La lesión puede ser por ligadura, transección, aplastamiento o escisión de una porción del uréter. Además, puede haber una lesión isquémica de un segmento del uréter (Beland, 1977; Tarkington y col., 1991). Los signos y los síntomas de presentación pueden incluir dolor lumbar o abdominal, fiebre persistente, secreción por la vagina o una herida, náuseas y vómitos, íleo prolongado, anuria y leucocitosis (Hoch y col., 1975; Beland, 1977; Daly y Higgins, 1988; Tarkington y col., 1991). En algunos casos el diagnóstico se hizo al identificar el uréter histológicamente en la pieza de anatomía patológica (Tarkington y col., 1991). Una vez que se realiza el diagnóstico de sospecha de lesión ureteral la paciente debe someterse a un urograma excretor si la función renal es normal, o a una ecografía renal si existe una alta concentración de BUN, creatinina o ambas. Esto delineará la localización de la obstrucción y también ayudará a identificar cualquier fístula asociada. Cuando se presenta una pérdida desde la vagina o una herida, la administración IV de índigo carmín, con un catéter Foley colocado en la vejiga, puede ayudar a identificar una fístula ureterovaginal o ureterocutánea.

Si la lesión es reconocida durante la operación o dentro de los 3 a 5 días del procedimiento quirúrgico, se puede realizar una reparación inmediata, que puede incluir el retiro de la ligadura aislada, el retiro de la ligadura y la ureteroureterostomía o la ureteroneocistostomía si el segmento ligado parece isquémico. Cuando la lesión se descubre después de los 5 a 7 días de la operación es posible que todo lo requerido sea colocar un tutor ureteral siempre que sea posible. Si esto fracasa, la colocación de un tubo de nefrostomía percutánea descomprimirá el riñón obstruido y permitirá planificar el tratamiento futuro. Con el tiempo las suturas pueden disolverse y el edema periureteral puede resolverse, con alivio de la obstrucción y eliminación de la necesidad de otros tratamientos. Si estos métodos fracasan, son factibles procedimientos adicionales como ureteroneocistostomía, con una fijación al psoas o una ureteroureterostomía.

En el momento en que se realizó el diagnóstico Tarkington y col. (1991) repararon con éxito las lesiones ureterales en 12 pacientes. Este abordaje elimina la necesidad de un drenaje prolongado con un tubo de nefrostomía y sus complicaciones potenciales, es decir, desalojo, taponamiento e infección de las vías urinarias. Las contraindicaciones para una intervención quirúrgica inmediata serían una paciente que es mala candidata quirúrgica o que se encuentra séptica, en el cual sería más prudente colocar un tubo de nefrostomía percutáneo descompresivo. Beland (1977) también realizó la reparación quirúrgica inmediata en 22 pacientes con 27 lesiones ureterales. La intervención se llevó a cabo entre 1 y 30 días después de la intervención ginecológica, con una media de 15,5 días. La operación fue bien tolerada y ninguna de las pacientes de esta serie fue operada nuevamente.

Causas vasculares de obstrucción ureteral

Causas arteriales de obstrucción

Aneurisma de la aorta abdominal

En un paciente derivado para la evaluación de una hidronefrosis deben considerarse las causas vasculares de obstrucción ureteral. Si se examina el recorrido anatómico del uréter, es posible ver que las dos arterias principales que probablemente produzcan obstrucción o enfermedad ureteral son la aorta y los vasos ilíacos. Más aun, la incidencia de compromiso ureteral en los pacientes con un aneurisma de la aorta abdominal y fibrosis perianeurismática es del 15 al 30% (Pennell y col., 1985; Lindblad y col., 1991). Los hallazgos relevantes durante el examen físico del abdomen incluyen una masa pulsátil, un soplo abdominal y pulsos periféricos desiguales.

En la actualidad la forma más común de diagnóstico de un aneurisma de la aorta abdominal es la TC, que muestra el aneurisma, cualquier fibrosis o masa perianeurismática y el nivel de compromiso de los uréteres (fig. 12-12) (Talner, 1990a, b). Los uréteres pueden ser empujados lateralmente a ambos lados o un lado puede desviarse lateralmente mientras el lado opuesto es llevado medialmente dentro de la fibrosis perianeurismática (fig. 12-13). Por ende, la desviación ureteral medial en un estudio de urograma excretor en un paciente con sospecha de un aneurisma de la aorta abdominal sugiere la presencia de inflamación perianeurismática (Wagenknecht y Madsen, 1970; Darke y col., 1977).

Se han postulado dos teorías de la causa de la desviación ureteral. Una es la pérdida de pequeñas cantidades de sangre desde la aorta, que estimula la fibrosis perianeurismática. Sin embargo, la falta de tinción de hemosiderina en el tejido fibrótico no sustenta esta teoría (Darke y col., 1977). Otros autores han sugerido que la ateroesclerosis asociada con un aneurisma de la aorta abdominal puede originar la fibrosis. Sin embargo, Breems y col. (2000) no lograron demostrar un aumento de la fibrosis retroperitoneal idiopática en los pacientes con una

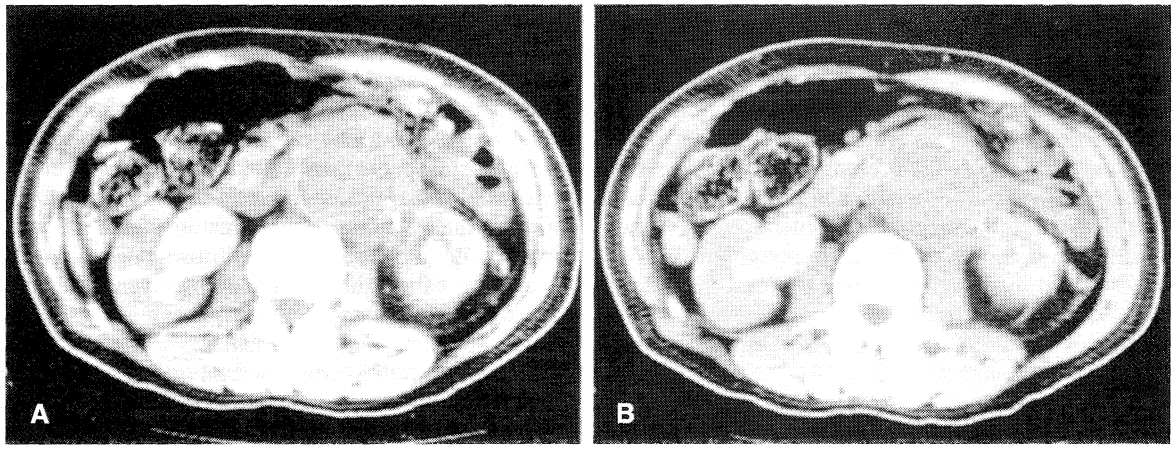


Fig. 12-12. **A** y **B**. Las TC muestran una fibrosis retroperitoneal extensa asociada con un aneurisma de la aorta abdominal.

calcificación de la aorta abdominal en comparación con los controles de edad similar.

Las opciones de tratamiento en estos casos varían desde la observación aislada hasta la aneurismectomía y la ureterólisis. En el pasado los pacientes han sido tratados con observación y administración de corticosteroides para reducir la fibrosis perianeurismática. Abbott y col. (1973) postularon que la fibrosis periaórtica impediría la rotura del aneurisma. Estos autores realizaron la ureterólisis sin resección del aneurisma, lo que permitió la normalización de la función renal. La reparación ulterior del aneurisma puede realizarse más tarde si el aneurisma aumenta de tamaño (Abbott y col., 1973). Algunos urólogos creen que la colocación de tutores ureterales antes de la aneurismectomía puede realizarse para mejorar la función renal y la salud global del paciente. Entonces es factible una aneurismectomía con una ureterólisis simultánea.

Nevelsteen y col. (1999) realizaron la reparación endosvascular del aneurisma con regresión total de la fibrosis en el 29%, regresión parcial en el 57% y sin regresión en el 14% de los pacientes. En principio los autores realizaron la ureterólisis en todos los pacientes con obstrucción ureteral; con ulterioridad colocaron tutores en los uréteres, realizaron una reparación endovascular del aneurisma aórtico y extrajeron los tutores con el tiempo. Solo 1 de 11 pacientes tuvo una obstrucción ureteral recurrente, lo que tal vez convierta a esta modalidad terapéutica en más favorable para el futuro. Los autores piensan que el tutor endovascular inhibe la pérdida de un lípido soluble a través de una pared arterial adelgazada secundaria a ateroesclerosis que promueve la fibrosis perianeurismática.

Arteria ilíaca

Se ha comunicado que el aneurisma de la arteria ilíaca es diez veces menos frecuente que el aneurisma de la aorta abdominal y habitualmente se asocia con un aneurisma recurrente de la aorta abdominal. Gohji y col. (1988) informaron sobre 11 casos de aneurisma de la arteria ilíaca y observaron que el mecanismo de la obstrucción ureteral en la mayoría de los casos es la misma fibrosis perivascular que se presenta en el aneurisma de la aorta abdominal. Estos autores tampoco pudieron encontrar macrófagos cargados con hemosiderina en el tejido fibrótico. Otras causas de obstrucción en estos pacientes incluyen la compresión y la pérdida de sangre (Marino y col., 1987). Los pacientes con filtración de sangre pueden desarrollarla a lo largo del tiempo o bien ocurrir de forma súbita y catastrófica.

Dado que las arterias ilíacas son menos accesibles al examen físico que la aorta abdominal el diagnóstico de aneurismas de la arteria ilíaca a menudo se retrasa. Esto hace que la ruptura sea más frecuente y la tasa de mortalidad más alta que en el aneurisma de la aorta abdominal (Wirthlin y Warshaw, 1973). El sitio más frecuente para

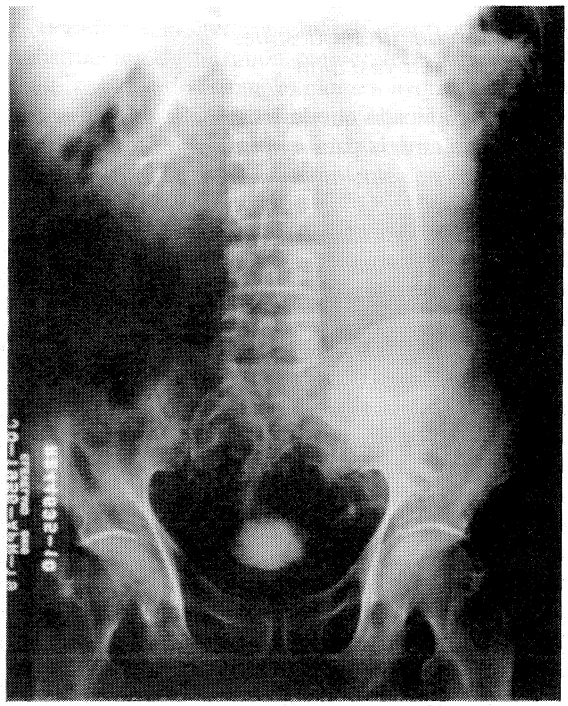


Fig. 12-13. Desviación pronunciada del uréter izquierdo causada por un gran aneurisma de la aorta abdominal. El polo inferior del riñón izquierdo también está rechazado hacia la izquierda. Obsérvese el reborde de calcio que contornea la pared izquierda del aneurisma.

la obstrucción es cuando los uréteres cruzan sobre los vasos ilíacos.

Marino y col. (1987) revisaron 58 pacientes con 76 aneurismas de la arteria ilíaca interna y observaron que la edad media de los pacientes era 65 años, con un cociente hombre:mujer de 3,8:1. La presentación más frecuente fue dolor en las piernas asociado con un déficit neurológico homolateral. El hallazgo más frecuente en el examen físico fue una masa pulsátil, lo que le permite al urólogo sagáz obtener el diagnóstico de este trastorno durante el examen rectal digital. Los hallazgos radiológicos más frecuentes incluyen hidroureteronefrosis y falta de visualización del riñón homolateral (fig. 12-14).

El tratamiento incluye la resección del aneurisma o el injerto de un material vascular artificial. Más adelante en este capítulo se analizan las cuestiones del procedimiento vascular y el uréter. El tratamiento de la anomalía ureteral incluye ureterólisis, ureteroureterostomía y nefrectomía (Gohji y col., 1988).

Otra causa potencial de obstrucción ureteral asociada con la arteria ilíaca es el uréter retroilíaco, que puede ser unilateral o bilateral (Mehl, 1969). El uréter también puede hallarse localizado por detrás de la vena ilíaca y no solo de la arteria (Corbus y col., 1960). La realización del diagnóstico es posible con TC, RM, angiografía o todas ellas, con una ureteropielografía retrógrada simultánea o con un catéter ureteral colocado en el momento de la angiografía. El tratamiento consiste en ocasiones en la transección ureteral simple y una nueva anastomosis por delante de los vasos. El tratamiento también involucra a veces la reconstrucción arterial, de acuerdo con la lesión patológica de la arteria ilíaca afectada, la vena o ambas.

Obstrucción del uréter después de la reparación vascular

Se ha comunicado que la incidencia de hidronefrosis después de la cirugía para un puente aortofemoral es del 10 al 12% (Goldenberg y col., 1988; Talner, 1990a). Se cree que la causa más frecuente de obstrucción es la fibrosis periureteral (Sant y col., 1983). Sin embargo, Tracy y col. (1979) observaron que la causa más frecuente de obstrucción ureteral era la compresión del uréter (73% de los pacientes) cuando el uréter se ubica por detrás del brazo del injerto. Sin embargo, estos autores afirman que, aunque la compresión puede ser la causa primaria de la obstrucción, la fibrosis puede contribuir a ésta. Otras causas de obstrucción incluyen la desvascularización secundaria a una disección extensa y seudoaneurismas de la anastomosis vascular.

Sant y col. (1983) comunicaron que el 56% de sus pacientes con puentes tenían síntomas urológicos, y el más frecuente era el dolor en el flanco. Otros síntomas incluyen anuria, prostatismo, uremia, hematuria, hipertensión, quiluria y formación de fístulas urocutáneas. El 13% de los pacientes puede hallarse asintomático. Los síntomas pueden aparecer ya a las 2 semanas y hasta 5 años después de la operación (Tracy y col., 1979) (fig. 12-15). Sin embargo, la mayoría de los pacientes se presenta dentro del primer año del procedimiento vascular. Por lo tanto, en ocasiones es prudente realizar un screening de estos pacientes dentro del primer año con una ecografía renal, un centellograma con radionúclidos o un urograma excretor. El momento oportuno para el examen sería una vez que hubiera cedido el edema posoperatorio y, por lo tanto, se puede realizar aproximadamente 3 meses después del procedimiento. También puede ser beneficiosa otra investigación al año.

El tratamiento posible va desde procedimientos quirúrgicos (como la colocación de tubos de nefrostomía, ureterólisis, resección ureteral y ureteroureterostomía, transureteroureterostomía, sección del injerto y reanastomosis) hasta el uso de corticosteroides para minimizar la fibrosis periureteral, hasta ningún tratamiento en absoluto. La preocupación de la mayoría de los urólogos y los cirujanos vasculares es el potencial para la infección del

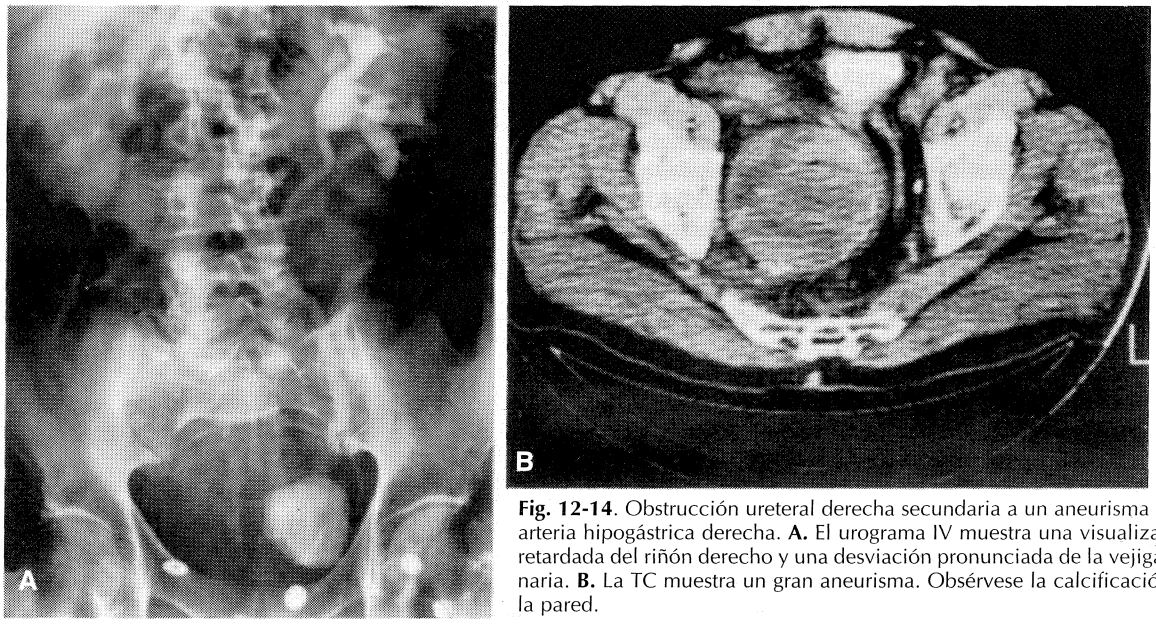


Fig. 12-14. Obstrucción ureteral derecha secundaria a un aneurisma de la arteria hipogástrica derecha. **A.** El urograma IV muestra una visualización retardada del riñón derecho y una desviación pronunciada de la vejiga urinaria. **B.** La TC muestra un gran aneurisma. Obsérvese la calcificación de la pared.

injerto en presencia de una pérdida de orina. Por lo tanto, cuando el uréter se encuentra por detrás del injerto, algunos cirujanos prefieren seccionar el injerto y volver a anastomosarlo por detrás del uréter. También se puede considerar la reposición de los uréteres en forma lateral e intraperitoneal o con una envoltura de epiplón en el momento del procedimiento vascular.

Causas venosas de obstrucción

Tromboflebitis puerperal de la vena ovárica

La entidad previamente conocida como síndrome de la vena ovárica ya no se piensa que exista (Dure-Smith, 1979). **Actualmente esta entidad clínica se denomina tromboflebitis *puerperal de la vena ovárica***; afecta predominantemente a la vena ovárica derecha, aunque es posible la tromboflebitis de la vena ovárica izquierda o de ambas. En 4 de 13 casos de tromboflebitis de la vena ovárica derecha el coágulo se extendió a la vena cava inferior.

Este síndrome ocurre en 1 de 2.000 a 3.000 embarazos. En general los síntomas incluyen fiebre y dolor abdominal inferior que persiste más allá de las primeras 48 horas después del parto. La paciente también puede experimentar náuseas, vómitos y distensión abdominal. En el examen físico, a veces se observa que la paciente tiene sensibilidad a la palpación y defensa abdominal. Se puede palpar una masa sensible similar a una soga en los anexos (Dure-Smith, 1979; Duff, 1996). El diagnóstico diferencial incluye apendicitis, hematoma del ligamento ancho con formación de abscesos, absceso tuboovárico, vólvulo, torsión del anexo y nefrolitiasis (Dure-Smith, 1979; Angel y Knuppel, 1984; Duff, 1996).

Es mejor realizar el diagnóstico con la TC que es más específica que el urograma excretor (que muestra hidronefrosis hasta el nivel de la vena ovárica) y menos invasivo y más sensible que la venografía, que no puede visualizar las venas ováricas en el 18 al 25% de los casos (Angel y Knuppel, 1984).

En el pasado el tratamiento consistía en la exploración quirúrgica, la ligadura y la extirpación de las venas. Las pacientes también recibían tratamiento con heparina como anticoagulación. Sin embargo, Brown y col. (1999) aleatorizaron en forma prospectiva a 14 pacientes con tromboflebitis pelviana séptica a recibir antibioticoterapia o antibioticoterapia más heparina. La duración de la fiebre y la hospitalización no difirió entre los grupos. Las mujeres fueron seguidas durante más de 3 meses y no hubo ninguna incidencia de reinfección, síndrome posflebítico o embolia en ninguno de los grupos. Una paciente con un coágulo que se extendía hasta la vena cava se realizó una TC a los 3 meses; no se observó ningún coágulo residual y la vena cava estaba permeable.

Tromboflebitis de la vena testicular

Kretkowski y Shah (1977) comunicaron un caso de tromboflebitis de la vena testicular izquierda que produjo una hidronefrosis izquierda. El paciente se presentó con una hematuria macroscópica indolora total y leve dolor a la palpación en el ángulo costovertebral izquierdo. Un urograma excretor mostró una hidronefrosis izquierda moderada y una ureteropielografía retrógrada sugirió una obstrucción de la unión pieloureteral izquierda. El paciente se sometió a una exploración quirúrgica, que mostró una vena testicular izquierda dilatada y trombosada que comprimía el uréter izquierdo con una fibrosis periureteral leve; fue tratado exitosamente con resección de la vena y ureterólisis.

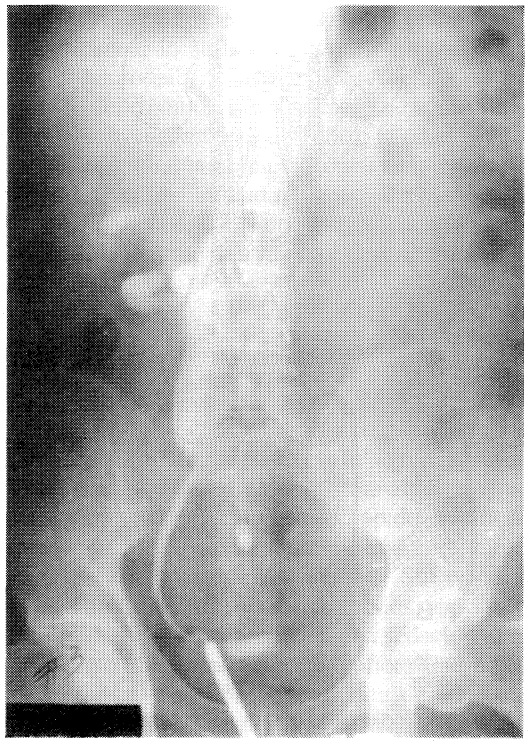


Fig. 12-15. Obstrucción del uréter derecho secundaria a un injerto vascular que describe un puente sobre los vasos ilíacos derechos. El paciente se presentó 2 años después de la cirugía con síntomas de dolor lumbar derecho sordo pero persistente.

Uréter pericavo

El *uréter pericavo* es conocido también por la mayoría de los urólogos como "uréter retrocavo". El uréter discurre por detrás de la vena cava, luego entre la vena cava y la aorta y continúa hacia adelante y luego lateralmente hasta la vena cava inferior, lo que determina que sea más apropiado el término *pericavo*. El uréter pericavo no es el resultado de una anomalía del desarrollo ureteral sino más bien de una anomalía en el desarrollo de la vena cava inferior.

Normalmente la vena cava inferior se forma por debajo del riñón a partir de la vena supracardinal y por arriba del riñón a partir de la vena subcardinal (fig. 12-16). Si la vena cava infrarrenal se forma a partir de la vena subcardinal que se ubica por delante del uréter, el uréter se desarrolla en una posición "retrocava".

La incidencia del uréter pericavo es 1 en 1.000 nacidos vivos (Rubinstein y col., 1999); predomina del lado derecho; cuando se comunica del lado izquierdo, se asocia

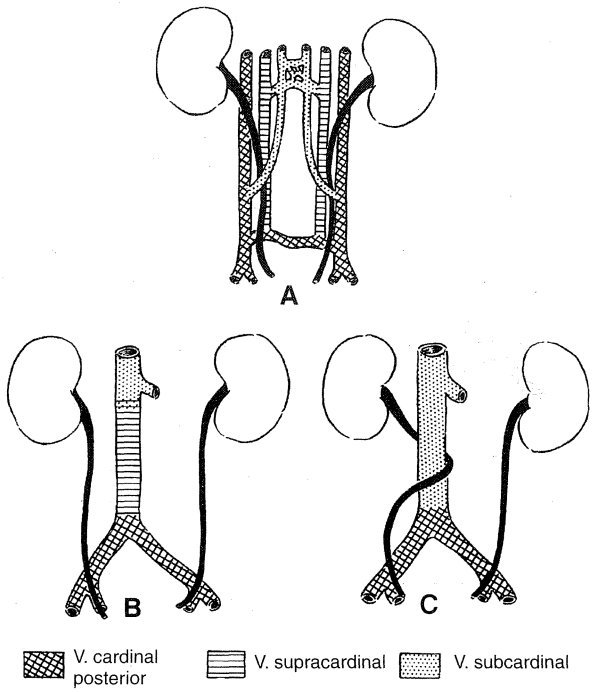


Fig. 12-16. Relación entre el desarrollo de la porción infrarrenal de la vena cava inferior y el uréter retrocavo. **A.** Condición primitiva con el uréter que gira entre tres venas cardinales. **B.** Método habitual de formación de la vena cava a partir de la vena subcardinal derecha (dorsal al uréter). **C.** Porción principal de la vena cava formada a partir de la vena subcardinal. (Tomado de Hollinshead WH: Anatomy for Surgeons, vol. 2, 2a ed., New York, Harper & Row, 1971.)

con un situs inversus parcial o completo, o con duplicación de la vena cava inferior (Watanabe y col., 1991; Rubinstein y col., 1999). Solo se han relatado dos casos de uréter pericavo del lado izquierdo, secundarios a una vena subcardinal izquierda persistente sin situs inversus o a una duplicación de la vena cava (Pierro y col., 1990). También se han informado uréteres retrocavos bilaterales (Brooks, 1962). En general los pacientes se presentan en la tercera a la cuarta década de la vida (Xiaodong y col., 1990). La relación es de 3 a 4:1 entre hombre y mujer en los cadáveres, mientras que el uréter pericavo ocurre 2,8 veces más en los hombres en la clínica (Schlussel y Retik, 1998).

Bateson y Atkinson (1969) describen dos tipos diferentes de uréter retrocavos (fig. 12-17). El tipo 1 es la forma más frecuente y tiene la deformidad característica del uréter en S o en "anzuelo", con el punto de obstrucción ubicado a cierta distancia del borde lateral de la vena cava inferior. El tipo 2 tiene una curva "con forma de hoz" del uréter, con el punto de obstrucción en el borde lateral de la vena cava inferior. En general el punto 1 se asocia con una hidronefrosis moderada a grave y el tipo 2 con una hidronefrosis leve (Bateson y Atkinson, 1969). Las causas principales de esta hidronefrosis son la compresión por el músculo psoas, la columna vertebral y la vena cava inferior propiamente dicha (Bateson y Atkinson, 1969; Xiaodong y col., 1990).

Los pacientes habitualmente se presentan con dolor y malestar lumbar derecho (Considine, 1966; Xiaodong y col., 1990); también se presentan en ocasiones con infecciones urinarias, hematuria, urolitiasis o fiebre. Como alternativa, la hidronefrosis puede ser silenciosa y asintomática (Xiaodong y col., 1990).

En el pasado el diagnóstico se hacía principalmente por una combinación de un urograma excretor y una urografía retrógrada. En la actualidad la TC helicoidal es la mejor herramienta para el diagnóstico de las anomalías de la vena cava inferior y el uréter pericavo (Polascik y Chen, 1998; Rubinstein y col., 1999). Pienkny y col. (1999) sugieren que una TC volumétrica tridimensional en la fase excretora, combinada con una renografía diurética, es la evaluación radiológica de elección en los pa-

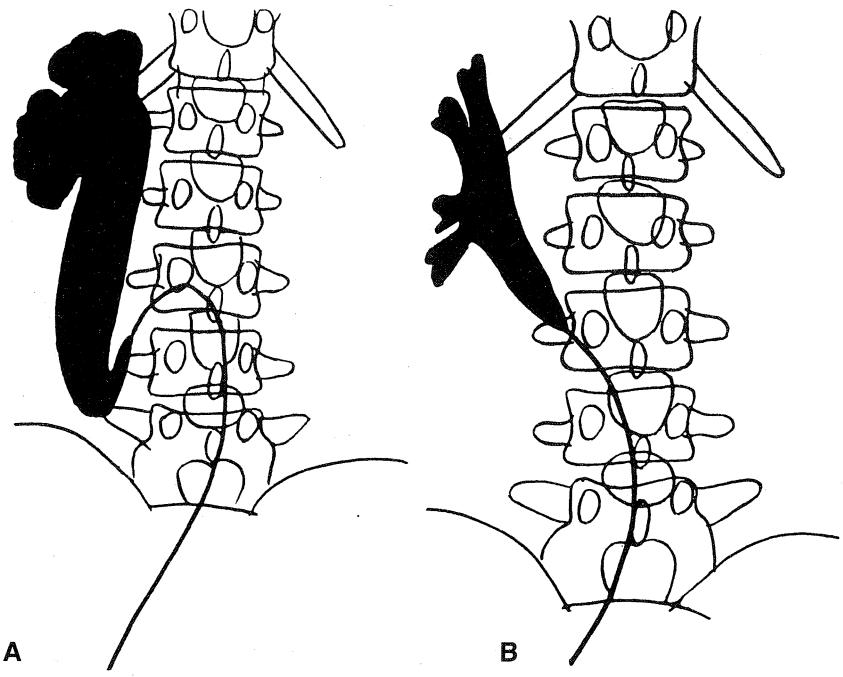


Fig. 12-17. A. El diagrama ilustra las características radiológicas del uréter pericavo de tipo 1. **B.** El diagrama ilustra las características radiológicas del uréter pericavo de tipo 2. (**A** y **B**, tomados de Bateson EM, Atkinson D: Circumcaval ureter: A new classification. Clin Radiol 1969;20:173-177.)

cientes con sospecha de un uréter retrocavo. La prueba no es invasiva y es altamente precisa para determinar las relaciones anatómicas de la vena cava inferior y el uréter. El renograma diurético identifica cualquier obstrucción clínicamente importante.

El tratamiento más habitual consiste en la transección del uréter con anastomosis y reposicionamiento en una relación anatómica normal con la vena cava inferior (Harrill, 1940; Considine, 1966; Xiaodong y col., 1990). Otras opciones quirúrgicas incluyen una nefrectomía para el riñón adelgazado y no funcionante, la reanastomosis de la vena cava inferior y la ureteroureterostomía laparoscópica (Goodwin y col., 1957; Carrion y col., 1979; Polascik y Chen, 1998). En los casos de una función renal normal sin síntomas la observación puede ser el tratamiento de elección apropiado.

MANEJO DE LA OBSTRUCCIÓN

El tratamiento y las indicaciones para el alivio de la obstrucción de las vías urinarias están indicados por la causa y el nivel de la obstrucción como se menciona en el cuadro 12-7.

Una vez logrado el alivio de la obstrucción la orina puede analizarse en busca de infección, con un análisis mínimo de orina seguido por cultivo y pruebas de sensibilidad y una antibioticoterapia apropiada. Si se obtiene líquido purulento espeso del riñón cuando se coloca un catéter ureteral, puede ser ventajoso colocar un segundo catéter para asegurar el drenaje continuo tanto al costado como a través de los catéteres si uno de ellos se obstruyera.

La decisión terapéutica final una vez aliviada la fase aguda de la obstrucción depende de la causa de la obstrucción. Estos tratamientos pueden incluir litotricia por ondas de choque extracorpóreas, ureteroscopia y litotricia, ureterotomías endoscópicas, procedimientos quirúrgicos a cielo abierto y ureterólisis. La decisión de salvar una unidad renal puede determinarse mediante la evaluación precisa de la función de cada riñón individual. Esto es factible midiendo la función renal dividida ya de forma directa a partir del drenaje de los tubos de nefrostomía bilaterales, ya con técnicas de medicina nuclear. El punto de corte habitual para la recuperación de una unidad renal es cuando el 10% o menos de la función renal total es aportada por ese riñón. La función renal global de un paciente puede influir en la decisión del urólogo de extirpar el riñón porque la nefrectomía puede disminuir la función renal lo suficiente como para colocar al paciente en hemodiálisis permanente. Además, el aspecto anatómico del riñón (es decir, un saco de agua con un parénquima extremadamente delgado), la edad del paciente y su salud global también se tienen en cuenta en la decisión de salvar una unidad renal.

El manejo de la diuresis posobstructiva una vez que se ha liberado la obstrucción renal se describe más adelante en el capítulo.

Cuadro 12-7. *Indicaciones para aliviar la obstrucción*

Obstrucción unilateral	*Obstrucción bilateral*
El dolor no es aliviado mediante analgésicos	Igual que en el caso de la obstrucción unilateral *o*
Temperatura ≥ 38°C	BUN y creatinina altos
Náuseas y vómitos persistentes	Signos y síntomas de uremia
Obstrucción de alto grado	Hiperpotasemia

BUN, nitrógeno ureico sanguíneo.

Problemas terapéuticos específicos

Cólico renal

El tratamiento estándar para el cólico renal grave ha sido la administración parenteral de analgésicos narcóticos. Este tratamiento conduce al rápido inicio de una analgesia adecuada y evita la medicación oral en los pacientes que a menudo tienen náuseas. Sin embargo, en ocasiones los narcóticos exacerban los síntomas gastrointestinales y a veces producen una sedación excesiva. Los AINE son analgésicos no narcóticos que inhiben la ciclooxigenasa y la síntesis resultante de eicosanoides; por lo tanto, su mecanismo para aliviar el dolor difiere del de los analgésicos narcóticos. Los eicosanoides sensibilizan a los receptores del dolor a los estímulos como los de bradicinina e histamina y tienen también efectos sobre los mecanismos centrales del dolor (Campbell y Halushka, 1996). Por lo tanto, la inhibición de la síntesis de eicosanoides puede interferir con los mecanismos tanto locales como centrales del dolor.

Además de la liberación de los mediadores locales del dolor, es probable que el dolor del cólico ureteral también provenga del aumento de la presión y la tensión en la pelvis renal y en la pared ureteral secundario a la obstrucción. Por lo tanto, los mecanismos para reducir la presión también reducirían el dolor. Allen y col. (1978) mostraron que la presión ureteral en la obstrucción ureteral unilateral es disminuida con el tratamiento con indometacina. Sjodin y col. (1982) mostraron que la indometacina reducía tanto la presión de la pelvis renal como la presión de detención de flujo del túbulo proximal en aproximadamente un 30% durante la obstrucción ureteral unilateral en ratas. Un estudio de cuatro AINE en perros con obstrucción aguda mostró reducciones del 30 al 50% en la presión de la pelvis renal después de la administración de estos fármacos (Gasparich y Mayo, 1986). Lennon y col. (1993) compararon los efectos de los AINE y la morfina sobre la contractilidad del uréter in vivo. Tanto la petidina como los AINE inhibieron la actividad contráctil espontánea en segmentos ureterales. Los efectos sobre el uréter pueden aliviar el cólico y facilitar también la evacuación del cálculo.

Además de afectar directamente las vías del dolor, los AINE pueden afectar la función renal y la presión ureteral. Se sabe que en la fase inicial de la obstrucción la síntesis de eicosanoides aumenta en la médula renal, lo que aumenta el FSR y tiene un efecto diurético. Por lo tanto, los AINE también medirían el alivio del dolor por una pérdida de los incrementos del FSR y la diuresis media-

dos por los eicosanoides. Perlmutter y col. (1993) midieron el efecto del ketorolac (Toradol®) sobre el FSR y la presión ureteral en un modelo de obstrucción aguda. **Se mostró que el ketorolac administrado 4 horas después de una obstrucción ureteral aguda en un perro disminuía el FSR en un 35% en el riñón obstruido; la presión ureteral disminuyó en un 20%.**

Muchos estudios han documentado la eficacia de los AINE en el tratamiento del cólico. Holmlund y Sjodin (1978) comunicaron los primeros resultados con indometacina IV. En un metanálisis de 19 estudios se evaluaron los resultados del tratamiento con AINE en el cólico utilizando los siguientes criterios: 1) los ensayos fueron aleatorizados y controlados, 2) se compararon los AINE con placebo o con un agente analgésico en el tratamiento del cólico renal agudo y 3) el artículo se escribió en inglés o en francés. Los resultados revelaron que los AINE parenterales (habitualmente diclofenac o indometacina) son más eficaces que el placebo y son tan eficaces como los analgésicos narcóticos (Labrecque y col., 1994). Muchos estudios han demostrado la eficacia de los AINE, incluidos ketorolac, diclofenac y piroxicam en el tratamiento del cólico renal agudo (Stein y col., 1996; Cohen y col., 1998; Al-Waili y Saloom, 1999; Kekec y col., 2000). Más aun, dos estudios han demostrado que el ketorolac intramuscular es más eficaz que la meperidina (Cordell y col., 1996; Larkin y col., 1999).

En resumen, se ha demostrado que los AINE son tan eficaces como los analgésicos narcóticos en el tratamiento del cólico. La inhibición de la síntesis de eicosanoides producida por los AINE conduce a una disminución de las vías del dolor mediadas por eicosanoides y a reducciones de la contractilidad ureteral, la presión en la pelvis renal y el capilar glomerular y el FSR. Sin embargo, los efectos sobre el FSR también pueden ser perjudiciales para la función renal en el riñón afectado. Por lo tanto, los médicos deben considerar cuidadosamente el estado de la función renal en los pacientes que experimentan dolor antes de administrar AINE.

Bloqueantes de los canales del calcio

Kahn y col. (1995) han mostrado en un modelo canino que la infusión de verapamilo en la arteria renal después de la liberación de 19 horas de una obstrucción ureteral unilateral aumentaba tanto el IFR como el FSR de una forma dosis-dependiente. Esto se asoció con una profunda diuresis y natriuresis. Fleming y col. (1987) también demostraron una mejoría del FSR en el riñón de la rata hidronefrótica con la administración de bloqueantes de los canales del calcio después de 9 a 12 semanas de obstrucción ureteral unilateral. Aunque no ha sido comprobado clínicamente, los bloqueantes de los canales del calcio pueden ser útiles en pacientes con obstrucción ureteral unilateral crónica en un intento por mejorar su función renal posobstructiva. Esto es especialmente cierto en los pacientes que comienzan con el compromiso de la función renal. Esta sugerencia requiere datos clínicos adicionales antes de poder recomendar una práctica definitiva.

Hidronefrosis e hipertensión

La incidencia de hipertensión en los pacientes con oclusión ureteral varía según si la obstrucción es bilateral o unilateral. Vaughan y Gillenwater (1973) informaron que, de 22 pacientes con obstrucción ureteral bilateral, 17 (77%) tenían una presión diastólica mayor de 90 mm Hg. La hipertensión fue reversible en 15 (88%) de los 17 pacientes. Se ha comunicado que la incidencia de hipertensión en los pacientes con obstrucción ureteral unilateral es del 20 al 30% (Brasch y col., 1940; Schwartz, 1969), mientras que la incidencia en la obstrucción ureteral unilateral crónica es significativamente menor (Vaughan y Sosa, 1995). Por lo tanto, un porcentaje mucho mayor de pacientes con obstrucción ureteral bilateral tiene hipertensión en comparación con los pacientes con obstrucción ureteral unilateral.

En los pacientes con obstrucción ureteral unilateral e hipertensión la carga de la prueba de una relación causa-efecto descansa en el médico, quien debe utilizar criterios desarrollados para identificar a los pacientes con hipertensión renovascular y debe tener en mente que la mayoría de los pacientes (70 a 80%) no tendrán evidencia clínica de que la hidronefrosis causa la hipertensión. **Las características sobresalientes de un paciente curable incluyen 1) aumento de la secreción de renina que solo proviene del riñón hidronefrótico, 2) disminución de la secreción de renina del riñón contralateral y 3) un resultado positivo en la prueba del captopril.** Solo los pacientes en los que se prueba que tienen una secreción lateralizada de renina e hipertensión que responde al inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) deben someterse a la corrección de la hidronefrosis para lograr un objetivo de normotensión.

La hipertensión de la obstrucción ureteral bilateral es manejada clínicamente de forma muy diferente. Como señalamos antes, la hipertensión es reversible en la mayoría de los pacientes con el tratamiento de la obstrucción. Cuando estos pacientes se presentan, habitualmente se encuentran en un estado de sobrecarga de volumen (Robards y Ross, 1967); con el alivio de la obstrucción, sufren una reducción de peso, diuresis y natriuresis en asociación con una normalización de su presión arterial. Gulmi y col. (1989) describieron nueve pacientes con una actividad de renina plasmática significativamente disminuida en presencia de obstrucción ureteral bilateral en los cuales la actividad de renina plasmática aumentaba después de la liberación de la obstrucción. La disminución en la actividad de renina plasmática argumenta en contra de una hipertensión mediada por renina en la obstrucción ureteral bilateral. Esta disminución en la renina plasmática se asocia con un aumento de las concentraciones séricas del péptido natriurético auricular (ANP), hormona que se sabe disminuye la actividad de renina plasmática. Con un aumento en la actividad de la renina plasmática y la diuresis posobstructiva también existe una disminución del ANP, lo que nuevamente sugiere una hipertensión mediada por sodio y volumen. Estos pacientes no requieren la misma investigación que los pacientes con una obstrucción ureteral unilateral porque el alivio de la causa de la

obstrucción muy probablemente conduce a la curación de su hipertensión, si no existen antecedentes de hipertensión antes del inicio de la obstrucción ureteral bilateral. En casos raros, después del alivio de la obstrucción ureteral bilateral existe una hiperpotasemia importante que persiste a pesar de un retorno de los niveles de BUN y creatinina a la normalidad. La causa es el hipoaldosteronismo hiporreninémico o la refractariedad del túbulo distal a la aldosterona. La hipopotasemia debe ser tratada en forma apropiada, y la entidad es autolimitada.

CAMBIOS TUBULARES EN LA OBSTRUCCIÓN URETERAL UNILATERAL

Los cambios en la función tubular después de corregir la obstrucción de la unión pieloureteral han sido bien caracterizados. En la figura 12-18 se muestran los datos de un paciente típico (JY Gillenwater, no publicado). Gillenwater y col. (1975) presentaron datos sobre 10 pacientes con obstrucción ureteral unilateral; 7 presentaban una obstrucción secundaria a una obstrucción de la unión pieloureteral y 3 tenían una obstrucción ureteral. Los síntomas duraron desde 2 días hasta 36 meses; el período promedio fue de unos 12 meses. El grado de obstrucción se consideró moderado a grave en todos los casos. Las edades de los pacientes variaron de 7 a 38 años, con una media de 23,8 años. La función en el riñón obstruido se evaluó una semana después de aliviar la obstrucción. El IFR en el riñón obstruido fue significativamente menor que en el del riñón no obstruido: 24 versus 60 mL/minuto, respectivamente ($P < 0,0002$). Los IFR en los riñones obstruidos variaron de 8 a 50 mL/minuto; los IFR en solo 3 riñones estaban por debajo de 20 mL/minuto. La osmolalidad urinaria media, el clearance osmolar (C_{osm}) absoluto y los clearance de agua libre absoluto y fraccional fueron todos significativamente menores en el riñón obstruido. Los clearance osmolares fraccionales (C_{osm}/IFR) no fueron diferentes en los dos riñones.

Por lo tanto, existió un verdadero defecto de concentración entre los riñones obstruidos y no obstruidos 1 semana después de aliviada la obstrucción. Sin embargo, ningún paciente experimentó una diuresis posobstructiva importante. La excreción absoluta de sodio fue más baja en el riñón obstruido; sin embargo, la excreción fraccional de sodio fue la misma. Esta excreción de sal fue resistente al tratamiento previo del paciente con acetato de desoxicorticosterona. No hubo ninguna diferencia en la excreción titulable fraccional de ácido o amoníaco en ninguno de los riñones en cinco de los siete pacientes. El transporte tubular proximal medido por T_{mPAH} tampoco se hallaba deteriorado después de la obstrucción ureteral; sin embargo, cuando se ajustó para la disminución en el IFR secundaria a la obstrucción, no hubo ninguna diferencia entre los dos riñones. **En los casos raros en los cuales está preservado el IFR ocurre una pérdida de**

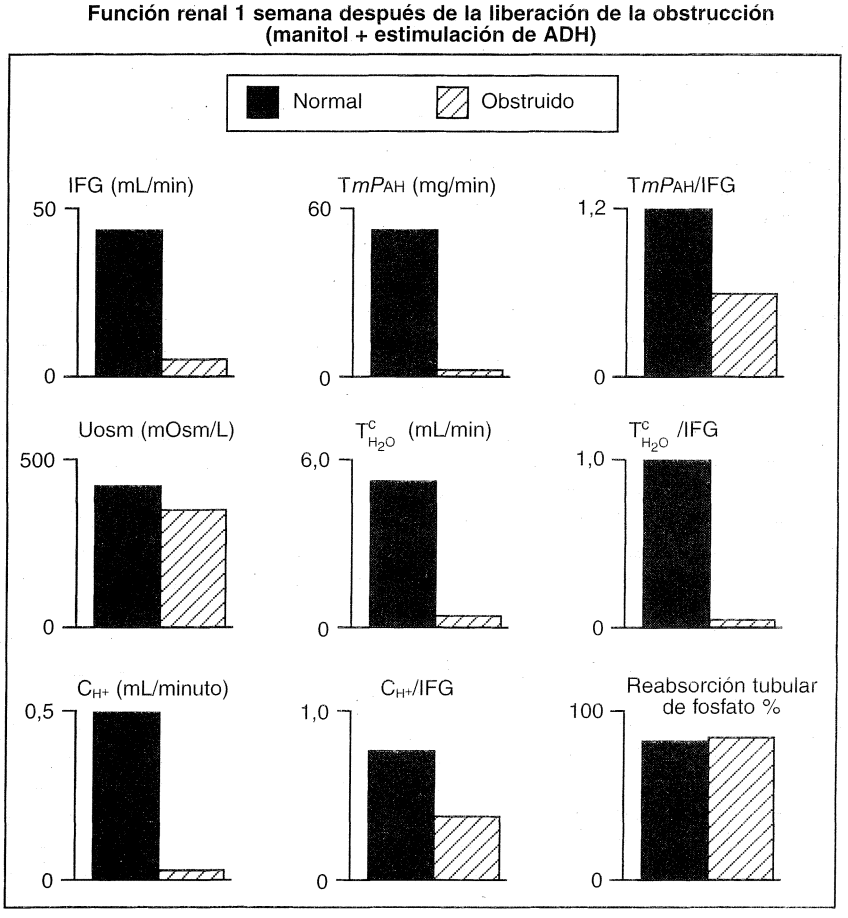


Fig. 12-18. Función tubular de los pacientes después de la liberación de la obstrucción ureteral unilateral. (Datos no publicados de J. Y. Gillenwater.)

agua clínicamente importante que requiere reposición IV (Schlossberg y Vaughan, 1984).

Se han observado cambios tubulares después de la liberación de obstrucción ureteral unilateral en ratas (Harris y Yarger, 1974; Dal Canton y col., 1977). Sin embargo, durante la obstrucción ureteral unilateral parcial, sobre todo incipiente, antes de que ocurra el daño tubular existe en realidad una disminución de la excreción de sodio y agua con un aumento resultante de la osmolalidad urinaria, semejante a los cambios observados en la estenosis de la arteria renal (Suki y col., 1971; Wilson, 1980).

Varios estudios sugirieron que el aumento de la excreción de agua y sal después de la obstrucción ureteral unilateral ocurre en las nefronas profundas o en el conducto colector de las nefronas superficiales (Buerkert y col., 1976, 1978). Sin embargo, Buerkert y col. (1979) pudieron mostrar con estudios de micropunción que la capacidad de reabsorción del conducto colector y su permeabilidad al agua no se veían alteradas por la obstrucción ureteral aguda. Por lo tanto, la localización más probable del aumento de la excreción de sodio es en la nefrona yuxtamedular profunda.

Jaenike y Bray (1960) lograron producir un defecto de concentración en el riñón con obstrucción unilateral después de solo 6 minutos de oclusión ureteral. Kessler (1960) demostró un defecto de concentración en el riñón obstruido dentro de los 5 a 8 minutos de la oclusión ureteral. La administración de dosis grandes de hormona antidiurética restableció la capacidad de concentración y la concentración papilar de cloruros en animales sometidos a una carga salina. Esta observación es contraria a la de otros investigadores, que han observado que el defecto de concentración en el riñón homolateral de una obstrucción ureteral unilateral es resistente a la hormona antidiurética. Solez y col. (1976) observaron una disminución pronunciada de la osmolalidad urinaria en ratas deshidratadas después del alivio de 18 horas de obstrucción ureteral unilateral, no asociada con un aumento simultáneo del volumen urinario. Estos autores observaron una disminución importante del flujo plasmático medular interno durante 18 horas de obstrucción ureteral unilateral y el flujo aumentó después de la liberación de la oclusión ureteral. El estudio histológico puso en evidencia necrosis tanto de la médula interna como externa. Puede ser este efecto físico de la obstrucción sobre la médula el que resulte en una menor capacidad del riñón después de la obstrucción ureteral unilateral para concentrar orina.

Wilson (1974) examinó el efecto de la expansión de volumen sobre la función renal después de la obstrucción ureteral unilateral y observó un aumento importante del clearance de agua libre del riñón obstruido en asociación con un aumento de la velocidad de flujo urinario. Wilson arribó a la conclusión de que la expansión de volumen estaba aumentando un defecto ya presente en la reabsorción de agua en las nefronas distales o las nefronas profundas, o ambas, o en los conductos colectores del riñón obstruido. Hanley y Davidson (1982) también describieron una incapacidad del riñón para concentrar la orina después de la obstrucción. Esta incapacidad para concentrar la orina se asociaba con una incapacidad del túbulo colector cortical para responder a la hormona antidiurética (vasopresina) o a la estimulación con cAMP; hubo una reducción del 76% en la respuesta del túbulo colector a cualquiera de los estímulos. Como se describió antes, existe un aumento de la producción de prostaglandina E_2 (PGE_2) con la obstrucción ureteral unilateral. **Se sabe que la PGE_2 puede inhibir los efectos tubulares de la vasopresina y aumentar las pérdidas de agua libre en el riñón después de la obstrucción ureteral unilateral** (Grantham y Orloff, 1968).

La caracterización de las acuaporinas, familia de canales de agua de membrana, proporciona una base molecular para el movimiento del agua transmembrana (Nielsen y col., 1999). La acuaporina-2 es el canal de agua sensible a la vasopresina predominante del conducto colector. Frokiaer y col. (1997) han examinado los cambios de la expresión de acuaporina en la obstrucción ureteral unilateral. Hubo una disminución del 77% en la expresión de acuaporinas dentro de las 24 horas de la obstrucción ureteral unilateral, que persistió como mínimo durante 24 horas después de la liberación de la obstrucción. Un clearance de agua libre muy aumentado en el riñón obstruido fue compatible con las disminuciones de la acuaporina.

El riñón sufre un deterioro de la secreción distal de hidrogeniones después de la obstrucción. Esto se observa como una falta de incremento de la presión parcial de dióxido de carbono (P_{CO_2}) durante la carga de bicarbonato, así como un deterioro de la acidificación urinaria con la administración de sulfato de sodio. El riñón posobstrucción tiene una tasa mayor de reabsorción de bicarbonato que el riñón contralateral (Thirakomen y col., 1976). Walls y col. (1975) también demostraron una P_{CO_2} urinaria baja durante la carga de bicarbonato en el riñón después de una obstrucción ureteral unilateral en comparación con el riñón contralateral y una elevación del pH urinario del riñón posobstrucción.

Después de la liberación de la obstrucción ureteral unilateral la excreción fraccional de fosfato está muy disminuida (3,4%) en el riñón obstruido, mientras que está aumentada (35,3%) en el riñón sano. Esto se acompañó por una excreción fraccional dos veces mayor de sodio en el riñón obstruido que en el riñón control. Sin embargo, se piensa que la disminución de la excreción de fosfato es secundaria a una disminución de la carga filtrada de sodio. El aumento de la excreción de sal y agua es secundario a una menor reabsorción en la nefrona distal sin una disminución simultánea en la reabsorción proximal (Purkerson y col., 1974).

Harris y Yarger (1975) describieron una disminución pronunciada de la excreción urinaria de potasio del riñón homolateral después de 24 horas de obstrucción ureteral unilateral. Con estudios de micropunción, Yarger y Griffith (1974) observaron una disminución tanto de la excreción absoluta como de la fraccional de potasio después de 24 horas de obstrucción ureteral unilateral. Esto sugiere que la disminución de la excreción de potasio no es resultado de una disminución de la carga filtrada de potasio. Las explicaciones de la disminución de la excreción de potasio serían que la velocidad de flujo del volumen tubular distal es bajo después de la obstrucción ureteral unilateral, la cantidad de sodio que atraviesa la nefrona distal también está disminuida durante la obstrucción

ureteral unilateral y el mecanismo secretor normal de potasio se ha visto interferido directamente como resultado de la obstrucción mecánica. Estas explicaciones son apoyadas por el trabajo de Thirakomen y col. (1976), quienes mostraron una disminución persistente de la excreción absoluta de potasio a pesar de una expansión de volumen o la administración de sulfato de sodio. Estas dos maniobras aumentan la entrega distal de sodio, pero no aumentan la excreción de potasio; esta acción presta apoyo a la hipótesis de un defecto del mecanismo secretorio distal del potasio como causa de una menor excreción de potasio del riñón después de la obstrucción ureteral unilateral.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL MODELO DE OBSTRUCCIÓN URETERAL UNILATERAL

Flujo sanguíneo renal, índice de filtración glomerular, presión ureteral

La oclusión unilateral aguda de un uréter conduce a una relación trifásica característica entre el FSR y la presión ureteral (Moody y col., 1975). **La primera fase se caracteriza por una elevación tanto de la presión ureteral como del FSR que dura cerca de 1 a 1,5 horas. Ésta es seguida en la fase II por una declinación del FSR y una elevación continua de la presión ureteral que dura hasta la quinta hora de oclusión. La fase final aparece con una declinación mayor del FSR acompañada por una disminución progresiva en la presión ureteral** (fig. 12-19). Desde el punto de vista hemodinámico la fase I se caracteriza por una vasodilatación inicial de la arteriola aferente (Vaughan y col., 1970a) seguida por una vasoconstricción de la arteriola eferente en la fase II y vasoconstricción de la arteriola aferente en la fase III (Vaughan y col., 1971a). La tercera fase de la obstrucción ureteral unilateral, la fase de vasoconstricción, se caracteriza por vasoconstricción tanto preglomerular como posglomerular que reduce tanto el FSR como la presión ureteral (Moody y col., 1975).

Harris y Yarger (1974) demostraron una disminución pronunciada de la perfusión del tejido cortical superficial y un aumento de la perfusión de los glomérulos yuxtamedulares después de 24 horas de obstrucción ureteral unilateral. Yarger y Griffith (1974) demostraron que el flujo plasmático renal efectivo era inferior al 55% de los valores controles en el riñón obstruido después de 24 horas de obstrucción ureteral unilateral. Utilizando la inyección de microesferas durante la oclusión ureteral Yarger y Griffith también demostraron un aumento del flujo sanguíneo intrarrenal hacia las nefronas yuxtamedulares con una disminución correspondiente del flujo sanguíneo hacia las nefronas corticales externas. Estos autores consideraron que un aumento de la renina en la corteza externa en relación con la médula interna puede explicar el desplazamiento del flujo sanguíneo renal. Los estudios de cilindros glomerulares muestran la escasa perfusión glomerular que acompaña a la obstrucción ureteral unilateral (fig. 12-20). Arendshorst y col. (1974) confirmaron con estudios de micropunción que los cambios observados en la totalidad del riñón para las 24 horas de obstrucción ureteral unilateral se encuentran a nivel de una nefrona aislada en asociación con una vasoconstricción aferente. Algunos estudios en los que se empleó una infusión continua de ácido etilenediaminotetraacético con Cr 51, que permite la medición directa del IFG durante la obstrucción, muestran una disminución del 75% en el IFR después del inicio de la obstrucción ureteral unilateral (Hvistendahl y col., 1996).

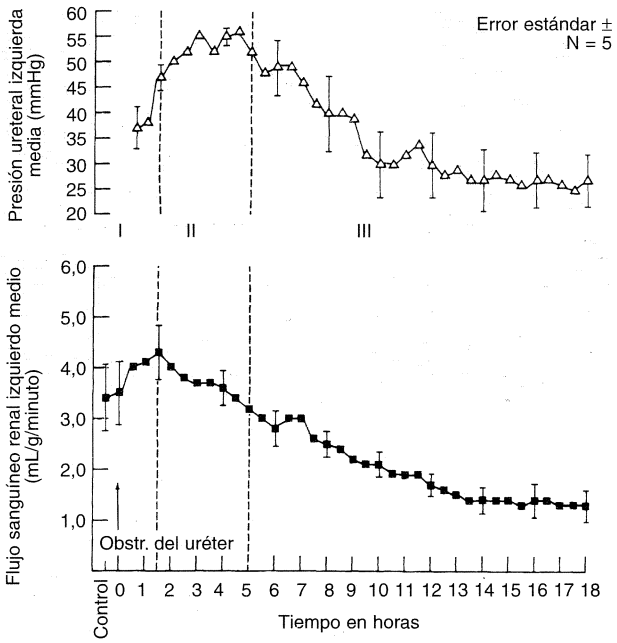


Fig. 12-19. Relación de tres fases entre el flujo sanguíneo renal homolateral y la presión ureteral izquierda durante 18 horas de oclusión del lado izquierdo. Las tres fases están designadas con números romanos y separadas por líneas rayadas verticales. En la fase I el flujo sanguíneo renal y la presión ureteral se elevan en forma conjunta. En la fase II el flujo sanguíneo renal comienza a declinar y la presión ureteral se mantiene alta y, de hecho, sigue elevándose. En la fase III el flujo sanguíneo y la presión ureteral izquierdos descienden juntos. (Tomado de Moody TE, Vaughan ED (h.), Gillenwater JY: Relationship between renal blood flow and ureteral pressure during 18 hours of total unilateral urethral occlusion. Implications for changing sites of increased renal resistance. Investig Urol 1975;13:246-251.)

Es posible que el aumento inicial del IFG, que ha sido bien caracterizado en el perro y en la rata (Dal Canton y col., 1977), no ocurra en todas las especies. En estudios en el cerdo, que tiene un riñón con múltiples cálices similar al de los seres humanos, la obstrucción ureteral unilateral se asocia con una declinación continua del FSR después de la obstrucción (Hvistendahl y col., 1996). En los mandriles 12 horas de obstrucción ureteral unilateral no se acompañaron por un cambio importante en el FSR (Evans y Rogers, 1998). En el cordero de 4 semanas el FSR estuvo estable durante 5 horas después de una obstrucción ureteral unilateral y declinó hasta el 71% del basal a los 5 días (Kim y col., 1997). No se sabe si la diferencia en la respuesta del FSR se debe a la presencia de un riñón con múltiples cálices o a otros factores.

Aunque se han conocido desde hace algún tiempo los cambios fisiológicos característicos de las fases I y III de

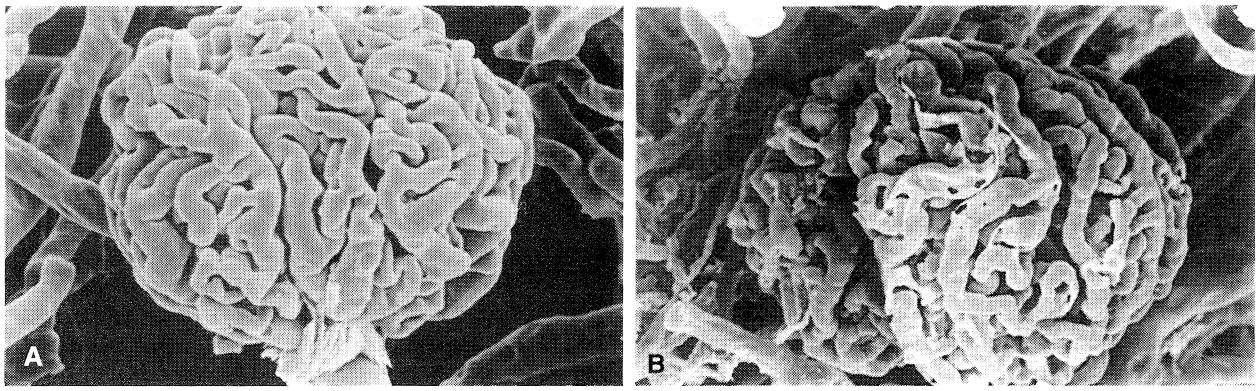


Fig. 12-20. A. Aspecto en la microscopia electrónica de barrido de un cilindro glomerular normal (× 390). **B.** El aspecto de un cilindro microvascular glomerular después de la obstrucción muestra el colapso y la irregularidad del capilar (× 390). (**A** y **B**, tomado de Leahy AL, Ryan PC, McEntee GM y col.: Renal injury and recovery in partial ureteric obstruction. J Urol 1989;142:199-203.)

la obstrucción ureteral unilateral, todavía se están realizando algunos estudios para comprender los cambios celulares y moleculares subyacentes. Los primeros estudios invocaron interacciones físicas locales para explicar los cambios en el tono de las arteriolas eferentes y aferentes. Estos estudios fueron presentados en las ediciones anteriores. Sin embargo, pronto quedó claro que los mediadores bioquímicos eran responsables de una porción sustancial de estos cambios. Se han llevado a cabo muchos estudios para determinar el papel de los eicosanoides (prostaglandinas y tromboxano), angiotensina II (AII), óxido nítrico (NO) y endotelina en los cambios agudos y crónicos del FSR.

Participación de los mediadores en los cambios hemodinámicos de la obstrucción ureteral unilateral

Eicosanoides

Se ha estudiado extensamente el papel de los eicosanoides en la respuesta a la obstrucción ureteral unilateral. El papel de los eicosanoides vasodilatadores en la fase I parece estar establecido y aceptado; sin embargo, el papel de los eicosanoides vasoconstrictores en la fase III de la obstrucción ureteral unilateral sigue siendo controversial. Los eicosanoides, en virtud de sus propiedades miogénicas así como por su asociación con las vías del dolor, también pueden desempeñar un papel importante en el cólico renal, como se analizó antes.

Los primeros estudios en establecer un papel para los eicosanoides en la fase I de la obstrucción ureteral unilateral fueron llevados a cabo por Allen y col. (1978). Estos autores administraron un bolo de indometacina, seguido por la infusión continua durante 50 minutos antes y durante la obstrucción ureteral unilateral aguda en perros conscientes. La administración IV de indometacina produjo una declinación inmediata tanto del FSR homolateral como del contralateral antes de la obstrucción. Después de ligar el uréter homolateral hubo una declinación mayor del FSR, sin la vasodilatación inicial observada en el grupo control después de la oclusión ureteral aguda. El FSR contralateral después de la obstrucción cambió muy poco desde la disminución inicial después de la infusión de indometacina. Esta disminución del FSR se acompañó por una reducción de la presión ureteral. Los datos sugirieron que la constricción renovascular irrestricta surge de la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas en el modelo de la obstrucción ureteral unilateral aguda. Allen y col. postularon además que debido a que existe una disminución asociada de la presión ureteral la arteriola aferente es el sitio del aumento de la resistencia vascular. Estos resultados han sido confirmados por otros autores en perros y conejos (Blackshear y Wathen, 1978; Oliw y col., 1978).

Aunque los eicosanoides no fueron medidos en los experimentos realizados por Allen y col., muchos estudios han documentado desde entonces cambios en la síntesis de eicosanoides en la obstrucción ureteral unilateral. Algunos estudios del grupo de Needleman en conejos revelaron un aumento de la síntesis de eicosanoides y la inducción de la síntesis de tromboxano A_2 (TxA_2) en el riñón perfundido aislado y cambios en el metabolismo microsomal del ácido araquidónico en riñones obstruidos de conejos y seres humanos (Morrison y col., 1977, 1981; Currie y Needleman, 1984). Frokiaer y Sorensen (1995) demostraron un aumento de la excreción urinaria de PGE_2 en el riñón contralateral después de la obstrucción ureteral unilateral. Más aún, la excreción de este eicosanoide disminuyó de manera significativa con la administración IV de indometacina antes de la obstrucción.

El papel del potente vasoconstrictor eicosanoide TxA_2 ha sido estudiado por algunos grupos con resultados variados. En los perros, cuando se utilizó un bloqueante del receptor de TxA_2, el SQ,29548, o un inhibidor de la síntesis de TxA_2, el OKY-046 (Loo y col., 1986; Felsen y col., 1990), no se observó ningún efecto sobre la respuesta renal a la obstrucción ureteral unilateral. El OKY-046, en dosis documentadas que inhiben la síntesis renal de TxA_2, no tuvo ningún efecto sobre la respuesta hemodinámica renal en los conejos sometidos a una obstrucción ureteral unilateral durante 24, 48 o 72 horas (Loo y col., 1987). Estos estudios confirman los resultados de Balint y Laszlo (1985), quienes estudiaron tanto la indometacina como el imidazol, un inhibidor de la síntesis de TxA_2, en el perro después de 24 horas de obstrucción ureteral

unilateral. Mediante el empleo de microesferas para medir el FSR regional estos autores mostraron que predominaba la vasoconstricción cortical externa. La perfusión cortical interna no se modificó. La indometacina condujo a vasoconstricción en todas las capas corticales y el imidazol no fue eficaz. Estos resultados sugieren que las prostaglandinas vasodilatadoras modulan la acción vasoconstrictora no mediada por prostaglandinas. Resultados similares fueron observados por Strand y col. (1981) en la rata y por Frokiaer y col. (1988) en el cerdo.

Sin embargo, otros investigadores han implicado al TxA_2 en la reducción del FSR asociada con la obstrucción ureteral unilateral. Yarger y col. (1980) demostraron una disminución de la vasoconstricción después de la obstrucción ureteral unilateral con la administración de imidazol. El DP-1904, otro inhibidor de la síntesis de TxA_2, disminuyó la producción renal de TxB_2 y aumentó el cociente entre prostaciclina y los metabolitos de TxA_2. El volumen urinario, el FSR y el flujo plasmático renal (FPR) mejoraron todos cuando se administró DP-1904 cuatro días después de la obstrucción ureteral unilateral (Masumura y col., 1991). Rinder y col. (1994), utilizaron un bloqueante del receptor de TxA_2, GR32191, 24 horas después de la obstrucción ureteral unilateral en ratas, para también mostrar una función renal mejorada. Los cambios histopatológicos también se atenuaron. No está claro por qué existen estas discrepancias. Las posibles explicaciones incluyen diferencias en las especies utilizadas, el curso temporal y las dosis de los fármacos utilizados y diferentes perfiles farmacológicos de los fármacos utilizados.

Sistema renina-angiotensina

El sistema renina-angiotensina ha sido estudiado por muchos investigadores en la fisiopatología de la vasoconstricción renal durante la obstrucción ureteral unilateral (Vaughan y col., 1970b; Frokiaer y col., 1992a, 1992b). Se han descrito niveles altos de renina plasmática durante la obstrucción ureteral unilateral (Vaughan y col., 1970b). Frokiaer y col. (1992b) describieron un aumento de la generación renal de AII durante 15 horas de oclusión ureteral desde el riñón obstruido. Sin embargo, cuando utilizaron Sar^1-Ala^8-AII, un antagonista de AII (con actividad agonista parcial), Moody y col. (1977b) no pudieron demostrar un efecto beneficioso del bloqueo de AII sobre la hemodinámica renal en la obstrucción ureteral unilateral. Estos resultados fueron confirmados por Huland y col. (1980), que mostraron que otro antagonista de AII, el Sar^1-Ile^8-AII, no modificó la resistencia vascular renal homolateral después de 7 horas de obstrucción ureteral unilateral o 1, 2 y 3 semanas de oclusión ureteral.

Si bien los experimentos llevados a cabo en los años siguientes han sugerido un papel más destacable para la AII en la obstrucción ureteral unilateral, existen algunos reportes conflictivos. Yarger y col. (1980) demostraron que el inhibidor de la ECA captopril administrado 24 horas después de la obstrucción ureteral unilateral podía revertir las reducciones en el IFR y el FSR, pero no los retornaba a los niveles previos a la obstrucción; la saralasina no fue eficaz. Pimentel y col. (1993) realizaron el tratamiento previo con losartán, un antagonista del receptor de AT1, o el inhibidor de la ECA lisinopril. Ambos fármacos mejoraron significativamente los efectos de 24 horas de obstrucción ureteral unilateral sobre el IFR y el FSR. Franke y McDougal (1991) demostraron que en los animales tratados previamente con enalapril hubo una tendencia hacia una mejoría del FSR y un aumento importante del IFR.

Sin embargo, otros investigadores han mostrado que la depleción de renina no altera el aumento de la resistencia vascular renal observado 24 horas después de la obstrucción ureteral unilateral (Huguenin y col., 1976); más aun, en algunos estudios en los que se examinó la distribución de renina inmunorreactiva no se observó ninguna modificación de la obstrucción crónica del riñón de ratón (Buhrle y col., 1986). En el riñón obstruido Pimentel y col. (1993) demostraron un aumento pronunciado de la inmunorreactividad de la renina en el aparato yuxtaglomerular, el tercio distal de la arteriola aferente, las células epiteliales de los túbulos distales, el ovillo glomerular y las células mesangiales. Frokiaer y col. (1992a, 1992b) demostraron un aumento de la generación intrarrenal de AII en cerdos, medida tanto por los cocientes de extracción renal y por el muestreo de sangre venosa y aórtica renal. El tratamiento de cerdos con captopril antes de la obstrucción ureteral unilateral no tuvo ningún efecto sobre la respuesta del FSR sobre el lado homolateral; sin embargo, del lado contralateral, existe un aumento importante en el FSR (Frokiaer y col., 1996). Por lo tanto, la demostración de la eficacia de algunos inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores, junto con ciertos datos que sugieren aumentos en la generación intrarrenal de AII, proporciona indicios de un papel para la AII en la respuesta hemodinámica a la obstrucción ureteral unilateral.

El sistema renina-angiotensina puede desempeñar un papel mucho más importante en el riñón en desarrollo durante la obstrucción (véase cap. 50, Función renal en el feto, el neonato y el niño). **Más aun, algunos estudios más recientes sugieren un papel complejo para la angiotensina en los cambios fibróticos y apoptóticos característicos de la obstrucción ureteral unilateral crónica** (véanse las secciones Proliferación y apoptosis y estrategias para afectar la fibrosis en la obstrucción ureteral unilateral).

Óxido nítrico

El óxido nítrico (NO) se forma por la conversión enzimática de la arginina en NO en presencia de oxígeno molecular y cofactores. La óxido nítrico sintasa (NOS) está presente tanto en la isoforma constitutiva (eNOS y nNOS) como en la inducible (iNOS). En el riñón normal existe tanto eNOS como nNOS, si bien no se ha estudiado su papel en la obstrucción ureteral unilateral. La isoforma iNOS está presente tanto en la rata normal (Morrissey y col., 1994; Schulsinger y col., 1996) y los riñones de ratón (Miyajima y col., 2001). En el riñón obstruido y perfundido aislado de conejo hubo un aumento tiempo-dependiente de la liberación de NO_2^-, un produc-

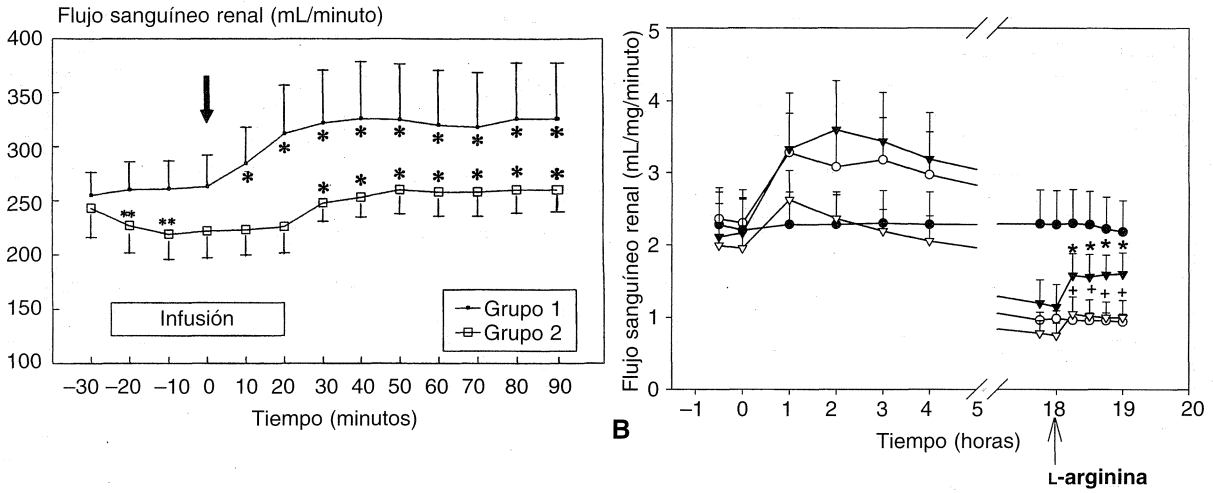


Fig. 12-21. Papel del NO en el flujo sanguíneo renal en perros con obstrucción ureteral unilateral. **A.** Se midió el flujo sanguíneo renal antes, durante y después de la infusión de un vehículo (grupo 1) o N^{ω}-monometil-L-arginina (L-NMMA) (inhibidor de la óxido nítrico sintasa; 50 µg/kg/minuto) (grupo 2). La duración de la infusión está indicada por la *barra*. El uréter estaba obstruido a la hora cero (*flecha*). $*p < 0,05$ en comparación con el tiempo cero. $**p < 0,05$ en comparación con el período previo a la infusión (cero a 30 minutos). **B.** El flujo sanguíneo renal se midió en animales con una operación simulada (•) o antes, durante y después de la infusión del vehículo (O), L-arginina (▼) o L-arginina en perros tratados con L-NMMA (△). El uréter se obstruyó a la hora cero en todos los grupos. Se infundió arginina desde la hora 18 (*flecha*) hasta la hora 19. Se infundió L-NMMA a partir de la hora cero. (**A**. Tomado de Lanzone JA, Gulmi FA, Chou SY y col.: Renal hemodynamics in acute unilateral ureteral obstruction: Contribution of endothelium-derived relaxing factor. J Urol 1995;153:2055-2059.)

to de degradación de NO. Más aún, la liberación de PGE_2 estimulada por bradicinina se vio atenuada por la aminoguanidina, un inhibidor específico de la iNOS. Estos estudios demuestran que la iNOS activa está presente en el riñón obstruido de conejo (Salvemini y col., 1994); estos resultados fueron confirmados en la rata y el ratón (Schulsinger y col., 1996; Miyajima y col., 2001).

En algunos estudios se ha examinado el papel del NO en la respuesta hemodinámica a la obstrucción ureteral unilateral. En las ratas la infusión de N^{ω}-monometil-L-arginina (L-NMMA), un inhibidor de la NOS, después de 24 horas de obstrucción ureteral unilateral conduce a una reducción del FSR y un aumento del cociente de resistencia vascular renal con resistencia vascular total (Chevalier y col., 1992). **Lanzone y col.** (1995) **demostraron que la administración de L-NMMA antes de la obstrucción ureteral unilateral atenuaba la elevación inicial del FSR** (fig. 12-21A)**. Cuando se suspendió la infusión de L-NMMA, se restableció la elevación en el FSR dentro de los 10 minutos. Estos hallazgos proporcionan indicios para un papel del NO en la reducción de la resistencia vascular preglomerular después de la oclusión ureteral.** Estudios previos de micropunción han mostrado un aumento de la presión hidrostática capilar glomerular después de la oclusión ureteral (Dal Canton y col., 1977; Ichikawa, 1982). Este aumento de la presión puede proporcionar el estímulo para la liberación de NO a través del estiramiento físico del endotelio, un mecanismo conocido para la liberación de NO en vasos aislados (Marsden y Brenner, 1991).

En perros con obstrucción ureteral unilateral de 140 minutos de duración (fase II) la administración de L-arginina en presencia de un inhibidor de la ciclooxigenasa restableció el FSR y la presión ureteral hasta valores similares a los de la obstrucción ureteral unilateral aislada (Schulsinger y col., 1997). Es interesante destacar que la administración de L-arginina en ausencia de una obstrucción ureteral unilateral, con inhibición de la síntesis de prostaglandinas o sin ella, no alteró la hemodinámica renal. Esto destaca la importancia de la obstrucción ureteral unilateral y tal vez el aumento asociado de la presión hidrostática glomerular para activar la vía del NO. Esto se ha confirmado además por estudios sobre obstrucción ureteral unilateral de 18 horas de duración (véase fig. 12-21B). La administración de arginina a perros con operación simulada no condujo a una modificación del FSR. Por el contrario, en presencia de obstrucción la administración de arginina produce un aumento del FSR. Esto confirma una activación del sistema de la NOS en la obstrucción y también sugiere que la depleción de arginina en la obstrucción ureteral unilateral puede contribuir a las reducciones del FSR (Schulsinger y col., 1997).

Endotelina

La administración de endotelina a un riñón normal produce reducciones tanto en el IFR como en el FSR a través de una vasoconstricción preglomerular localmente activa (Kon y col., 1989). En presencia de un antagonista del receptor de endotelina-A los efectos de la endotelina sobre el FSR se atenuaron mucho y el IFR aumentó en forma pronunciada, asociándose con diuresis y natriuresis (Syed y col., 1998). Estos hallazgos desenmascararon un papel para el receptor de la endotelina B. Se ha estudiado el uso de un antagonista combinado contra el receptor de endotelina A-endotelina B en ratas durante la liberación de la obstrucción después de 24 horas de obstrucción ureteral unilateral. El empleo de un antagonista de la endotelina condujo a aumentos significativos y progresivos del IFR y el flujo plasmático renal efectivo, en

comparación con la liberación de la obstrucción ureteral unilateral sin un antagonista (Bhangdia y col., 1998; Colon y col., 2000).

Kahn y col. (1995) demostraron un aumento en la endotelina-1 en perros con 19 horas de obstrucción ureteral unilateral. Kelleher y col. (1992) también demostraron un aumento importante de la excreción urinaria de endotelina-1 en el riñón posobstructivo y no en el riñón contralateral en la obstrucción ureteral unilateral de larga data. La endotelina media la vasoconstricción al aumentar el influjo de calcio en las células de músculo liso del vaso sanguíneo. La infusión intrarrenal directa de verapamilo después de la liberación de la obstrucción ureteral unilateral aumentó de manera significativa el IFR y el FSR y esto se asoció con una diuresis y natriuresis homolaterales abundantes (Kahn y col., 1995).

Los resultados presentados antes muestran la complejidad de los cambios del IFR y la obstrucción ureteral unilateral. Es posible que un único mediador no sea responsable de todos los cambios observados. En la figura 12-22 se muestra el diagrama de un glomérulo que menciona los principales mediadores. Más aun, cambios anatómicos en el riñón también contribuyen a los cambios en la función. Por lo tanto, el conocimiento de estos cambios puede contribuir a la capacidad del urólogo para tratar la obstrucción ureteral unilateral.

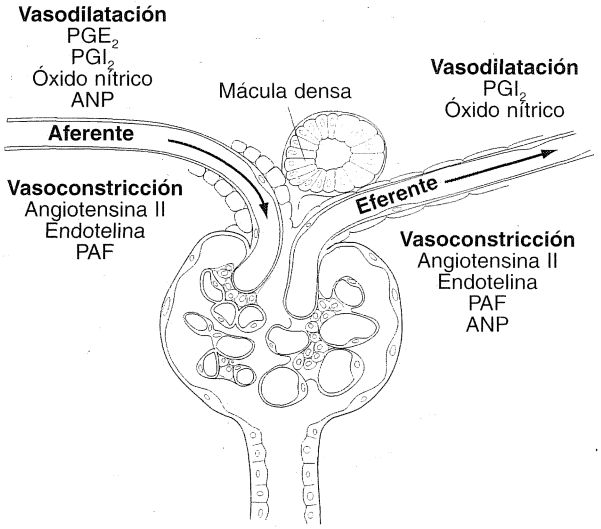


Fig. 12-22. Diagrama de los efectos de los mediadores vasoactivos sobre el glomérulo. ANP, péptido natriurético auricular; PAF, factor activador plaquetario; PGE_2, prostaglandina E_2; PGI_2, prostaglandina I_2.

CAMBIOS ANATÓMICOS DE LAS VÍAS URINARIAS SUPERIORES CON OBSTRUCCIÓN

La obstrucción ureteral unilateral se acompaña de cambios en la arquitectura del riñón. Los cambios intersticiales más sobresalientes son fibrosis, acumulación de colágenos y otros componentes de la matriz extracelular. Junto con la fibrosis existen cambios en la composición celular de una miríada de otras moléculas biológicamente activas. Se ha postulado que, por la obliteración de los túbulos y los capilares intersticiales (Eddy, 1996), la fibrosis intersticial puede ser un determinante importante de la reducción de la función renal en muchas enfermedades renales. Se están desarrollando estrategias experimentales que tienen por blanco los cambios del intersticio. Es concebible que estas estrategias desempeñen en el futuro un papel como auxiliar farmacológico del manejo de la obstrucción ureteral unilateral.

Cambios macroscópicos en el riñón humano

El aspecto del riñón después de la obstrucción ureteral varía según la presencia de un sistema colector intrarrenal o uno extrarrenal, la duración y el grado de obstrucción y la presencia o la ausencia de infección. La presencia del parénquima renal que rodea completamente al sistema colector intrarrenal limita su capacidad para dilatarse. No obstante, la expansión de un sistema colector extrarrenal no se ve limitada por el parénquima renal. Por lo tanto, el sistema intrarrenal, si bien está obstruido en el mismo grado y duración que el sistema extrarrenal, es posible que no muestre el mismo grado de hidronefrosis; sin embargo, el grado de daño renal puede empeorar.

La oclusión ureteral aguda completa puede producir pocos cambios en el sistema colector, sobre todo si existe un sistema intrarrenal; en estas condiciones puede tardar varios días en desarrollarse una dilatación importante del sistema colector. La obstrucción crónica puede producir un riñón agrandado, normal o atrófico, lo que depende nuevamente de la duración y del grado de la obstrucción, así como de la presencia de un sistema colector intrarrenal o extrarrenal (Talner, 1990a, b). En general el sistema colector se dilata con el tiempo, sobre todo con los sistemas extrarrenales, lo que conduce a la compresión gradual de la papila renal. Con el tiempo el sistema colector se agranda hasta el punto en que el tejido entre los cálices se adelgaza y conduce a un agrandamiento de los cálices. Finalmente los cálices se unen, con delgados tabiques entre ellos y un "reborde" o "cáscara" de parénquima que se mantiene en la periferia.

Cambios macroscópicos en el riñón (experimentales)

Existen datos extensos sobre la creación y la investigación experimental de la hidronefrosis. Se ha demostrado que se desarrolla hidronefrosis en los conejos tan solo 1 día después de la ligadura ureteral, asociada con un aumento del peso del riñón y con pérdida de las estructuras papilares y medulares (Sheehan y Davis, 1959). En estos conejos hubo un incremento constante y progresivo del peso renal y el volumen del líquido pelviano hasta 4 meses después de la ligadura ureteral. Esto ha sido observado por otros investigadores que utilizaron diferentes especies y modelos animales de oclusión ureteral desde 1912 (Scott y Sullivan, 1912; Strong, 1940; Hinman y Hepler, 1925; Huland y Gonnermann, 1983). Strong (1940) observó una disminución importante del peso del riñón y el volumen del líquido pelviano renal más allá de los 90 días de obstrucción ureteral completa, al contrario del aumento constante en estos parámetros demostrado

por otros autores. Para los 231 días de obstrucción el peso y el tamaño del riñón habían retornado al valor basal igual a los del riñón no obstruido contralateral. En ese momento había un adelgazamiento pronunciado del parénquima renal hasta formar una cáscara con poca arquitectura normal en comparación con el riñón normal. Ladefoged y Djurhuus (1976) también demostraron una disminución pronunciada del peso renal en comparación con el riñón contralateral con una obstrucción de 5 a 6 semanas de duración. Macroscópicamente el riñón estaba todavía agrandado y era de aspecto quístico.

Cambios microscópicos en el riñón (experimentales)

En principio la mayor parte de los cambios microscópicos se limita a los túbulos, con pocos efectos sobre los glomérulos (Strong, 1940; Sheehan y Davis, 1959). Los glomérulos parecen relativamente resistentes al cambio excepto por un ligero aumento del tamaño y un engrosamiento de la cápsula de Bowman. El desarrollo de hialinización y proliferación del tejido conectivo no se observan hasta 231 días de la ligadura ureteral y solo en relativamente pocos glomérulos (Strong, 1940). Al comienzo los túbulos sufren dilatación de la luz con aplanamiento del epitelio. Después de unos 21 días de obstrucción existen túbulos apenas discernibles en varias áreas del parénquima renal en el corte microscópico.

Heyman y col. (1997) examinaron los efectos de 24 horas de obstrucción sobre el daño regional del tejido renal en ratas. Después de 24 horas de obstrucción ureteral unilateral se observó hemorragia y necrosis de la papila y el fórnix del riñón. Se detectaron células que sufrieron apoptosis tan solo 30 minutos después de la obstrucción. Hubo un daño leve de las ramas ascendentes gruesas y esto aumentó con el tratamiento simultáneo con indometacina. Sin embargo, el tratamiento con indometacina también atenuó el daño medular interno. La administración de medios de contraste (iotalamato) aumentó el daño medular interno en la obstrucción ureteral unilateral. Por lo tanto, las intervenciones para el tratamiento o el diagnóstico del cólico renal pueden ser potencialmente nocivas para el riñón obstruido.

Fibrosis

Nagle y Bulger (1978), utilizando microscopia electrónica, describieron la aparición de fibras de colágeno en el riñón para los 7 días después de la obstrucción ureteral unilateral, con un aumento hasta los 32 días. A los 32 días se observó colágeno intersticial difuso en la corteza y la médula externa. Sharma y col. (1993) estudiaron la localización inmunohistoquímica de los subtipos de colágeno y utilizaron la hibridación in situ para localizar el mRNA del colágeno en conejos con 16 días de obstrucción ureteral unilateral. En estos estudios aumentó el volumen intersticial, así como los colágenos intersticiales III y IV y la fibronectina. Los aumentos del colágeno I fueron solo acumulaciones peritubulares focales.

El colágeno se visualiza mediante la tinción azul en cortes teñidos con tricromo (fig. 12-23A). Se han localizado subtipos específicos de colágeno mediante inmunohistoquímica en ratas estudiadas de 1 a 28 días después de una obstrucción ureteral unilateral. Se observaron aumentos en el espacio intersticial cortical y medular; estos cambios fueron importantes para los 7 días después de la obstrucción ureteral unilateral. El colágeno III estaba aumentado para los 3 días tanto en la corteza como en la médula y el colágeno medular aumentó además para los 7 días después de la obstrucción ureteral unilateral. Se detectaron cambios importantes en el colágeno I 14 días después de la obstrucción ureteral unilateral. El colágeno IV, la laminina y la fibronectina también mostraron cambios importantes para los 3 días; estos componentes siguieron aumentando durante 14 días. La fibrosis glomerular no fue importante y solo hubo pequeños cambios en el colágeno después de 14 a 21 días de obstrucción ureteral unilateral (Wright y col., 1996).

No se han medido los índices de síntesis de colágeno en ratas con obstrucción ureteral unilateral. Sin embargo, se ha examinado la degradación del colágeno. En ratas con 15 días de obstrucción ureteral unilateral la actividad colagenolítica del tejido renal de los animales obstruidos estaba disminuida diez veces, en comparación con los riñones normales y contralaterales (González-Ávila y col., 1988). Las metaloproteinasas de la matriz constituyen un grupo de enzimas involucradas en la degradación tanto del colágeno como de otros componentes de la matriz extracelular. La actividad de las metaloproteinasas de la matriz es controlada en parte por inhibidores denominados inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP) (Denhardt y col., 1993). A partir de 12 horas después de la obstrucción ureteral unilateral hubo un aumento pronunciado de la expresión de mRNA de TIMP-1 que continuó hasta los 4 días. El TIMP-2 no se hallaba modificado y la expresión del gen para TIMP-3 estaba en realidad disminuida. Por lo tanto, un incremento del TIMP-1, que debe inhibir las metaloproteinasas de la matriz y, en consecuencia, la degradación del colágeno, podría contribuir a la respuesta fibrótica (Engelmyer y col., 1995). En algunos estudios más recientes se han examinado la localización celular y el curso temporal de la expresión de TIMP. Tan solo 24 horas después de la obstrucción ureteral unilateral se observó TIMP-1 en una población no identificada de células intersticiales renales. Desde el día 5 en adelante el TIMP fue expresado por miofibroblastos, macrófagos y neutrófilos intersticiales (Duymelinck y col., 2000).

Proliferación y apoptosis

La recuperación de la lesión tisular comprende tanto la proliferación como la apoptosis de las poblaciones de células residentes e infiltrantes. Con la coordinación de estos procesos el tejido puede recuperarse. Cuando la apoptosis, la proliferación o ambas se encuentran desreguladas ocurre la fibrosis tisular. Los primeros estudios involucraron timidina marcada con tritio para examinar la proliferación de células intersticiales en el conejo en obstrucción ureteral unilateral. Se observó que la principal marcación ocurría en los fibroblastos intersticiales. En la corteza y la médula externa, que tenía una marca-

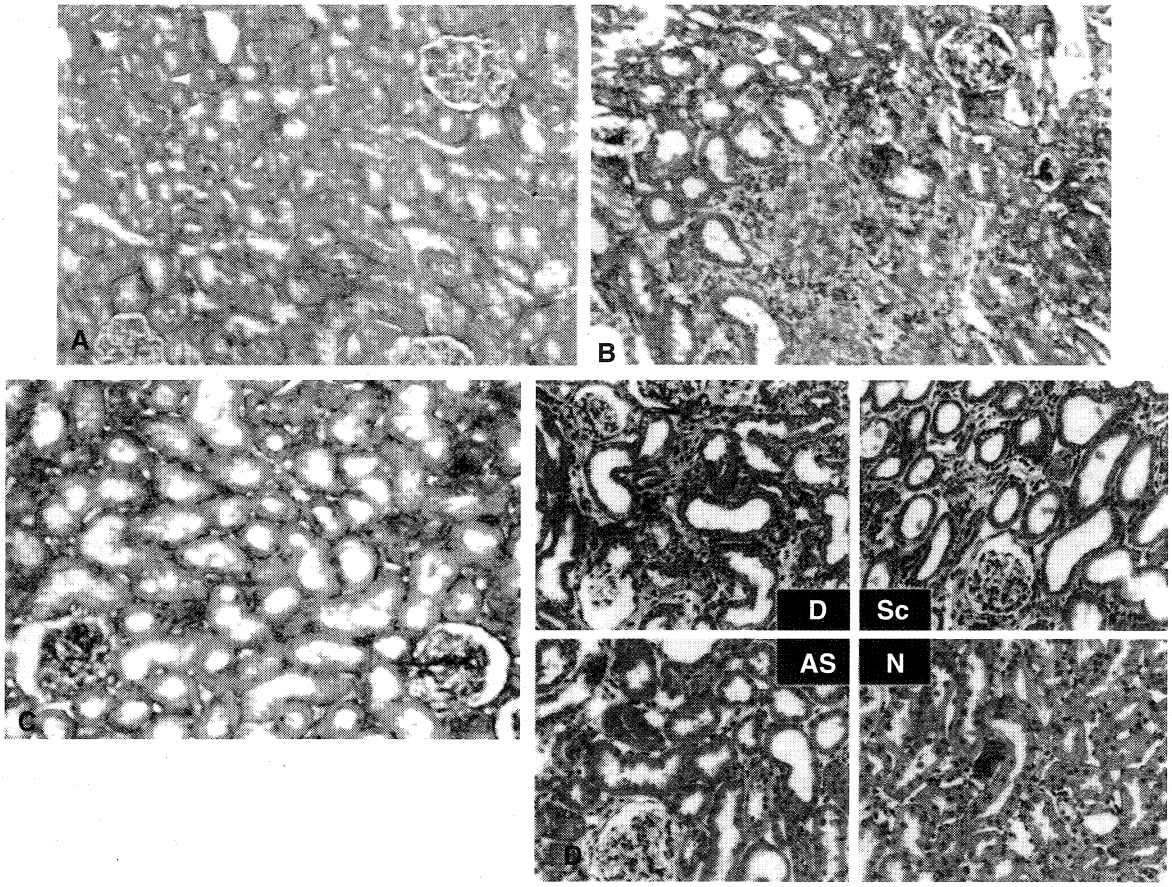


Fig. 12-23. Fibrosis intersticial en la obstrucción ureteral unilateral. **A-C.** La tinción tricrómica característica de riñones de rata muestra inhibición de la fibrosis con anticuerpos contra el factor de crecimiento transformador-β (× 200). **A.** Riñón control. **B.** Obstrucción ureteral unilateral aguda. **C.** Obstrucción ureteral unilateral de 14 días de duración tratada con anticuerpos 1D11. **D.** La tinción tricrómica representativa de riñones de rata muestra inhibición de la fibrosis con oligonucleótidos antisentido contra factor de crecimiento transformador-β (× 400). *D,* ratas con obstrucción ureteral aguda no tratada, 7 días; *Sc,* ratas tratadas con oligodeoxinucleótidos mezclados; *AS,* ratas tratadas con oligodeoxinucleótidos antisentido; *N,* riñón normal contralateral. (**A-C**, adaptado de Miyajima A, Chen J, Lawrence C y col.: Antibody to transforming growth factor-beta ameliorates tubular apoptosis in unilateral ureteral obstruction. Kidney Int 2000;58:2301-2313. Usado con autorización. **D.** Tomado de Isaka Y, Tsujie M, Ando Y y col.: Transforming growth factor-beta1 antisense oligodeoxynucleotides block interstitial fibrosis in unilateral ureteral obstruction. Kidney Int 2000;58:1885-1892. Utilizado con autorización.)

ción elevada, las células estaban separadas por un espacio intersticial ensanchado. En la médula interna, en donde la marcación era baja, las células mantenían sus relaciones espaciales normales (Nagle y col., 1976).

Truong y col. (1996) proveyeron el primer análisis detallado tanto de la apoptosis (utilizando marcación terminal de muescas de trifosfato de deoxiuridina [UTP]-biotina mediada por la deoxinucleotidil transferasa terminal [TUNEL]) y proliferación (utilizando tinción de antígenos nucleares de las células en proliferación) en la obstrucción ureteral unilateral. Estos autores estudiaron los componentes tubulares, intersticiales y macrofágicos desde el día 0 al 90 de la obstrucción ureteral unilateral. Prácticamente no hubo ninguna modificación en la apoptosis o la proliferación glomerular durante todo el período examinado. La proliferación tubular alcanzó un pico el día 10, mientras que la proliferación intersticial mostró dos picos: un pico ancho los días 10 a 20 y un pico más agudo en el día 75. La velocidad de proliferación de las células tubulares fue 10 veces mayor que la de las células intersticiales. Hubo un pico agudo en la apoptosis tubular el día 25, mientras que la apoptosis intersticial alcanzó un pico el día 75. La tasa de apoptosis fue 10 veces mayor en las células tubulares que en las intersticiales. Choi y col. (2000) demostraron hallazgos similares en estudios de ratones desde los días 4 a 45 de obstrucción ureteral unilateral. La apoptosis tubular fue máxima el día 15, mientras que la apoptosis intersticial seguía aún aumentando el día 45.

Chevalier y col. (2000) examinaron la apoptosis y la proliferación en ratas adultas con una obstrucción ureteral unilateral de 3 días de duración. Hubo un aumento de la apoptosis y la proliferación tanto en los compartimientos tubular como intersticial, que no fueron afectadas por el bloqueo del receptor de AT1 o de AT2. Miyajima y col. estudiaron la apoptosis y la proliferación en ratones noqueados de iNOS. Estos autores mostraron que los ratones noqueados de iNOS mostraban más apoptosis tubular y más proliferación que los controles normales. Por el contrario, cuando se trataron ratas con 1D11, un anticuerpo contra el factor de crecimiento transformador-β (TGF-β), la apoptosis tubular se redujo mucho, mientras

que la proliferación tubular aumentó (Miyajima y col., 2000). Chevalier y col. (2000) también estudiaron la expresión de Bcl-2 y Bax, proteínas antiapoptóticas y proapoptóticas, respectivamente. El riñón con una operación simulada mostró una tinción difusa de Bcl-2 y Bax. En la obstrucción ureteral unilateral de 14 días de duración el Bcl-2 estaba aumentado en los túbulos no apoptóticos dispersos, con una tinción mínima en los túbulos dilatados apoptóticos. La tinción de Bax se superpone a la de Bcl-2. Por el contrario, Miyajima y col. (2000) observaron prácticamente la ausencia de expresión de Bcl-2 en riñones con operación simulada u obstruidos. Sin embargo, en presencia de 1D11 y niveles muy disminuidos de TGF-β renal, Bcl-2 estaba expresado en riñones obstruidos.

Infiltrados celulares y citocinas (factores) en la obstrucción ureteral unilateral

Células intersticiales

La composición celular del espacio intersticial del riñón obstruido ha sido tema de gran interés. En riñones de conejo se observó, tan solo 1 día después de la obstrucción ureteral unilateral, que el espacio intersticial cortical estaba ensanchado. Con el tiempo hubo un mayor ensanchamiento del espacio intersticial cortical y un incremento en los fibroblastos y las células mononucleares (Nagle y col., 1973a; Nagle y Bulger, 1978).

Se ha mostrado que parte de los fibroblastos hallados en el intersticio en la obstrucción se transforman en miofibroblastos. Esto fue demostrado ya en 1973 mediante análisis morfológico de las células (Nagle y col., 1973b) y confirmado mediante la localización inmunohistoquímica de α-actina y desmina (una proteína de filamento intermedio) en el músculo liso. Éstas fueron detectadas 24 horas después de la obstrucción ureteral unilateral y aumentaron hasta las 96 horas (Diamond y col., 1995).

También se han localizado macrófagos en el riñón obstruido mediante examen morfológico (Nagle y col., 1973a). El grupo de Needleman demostró que los macrófagos contribuían a la liberación exagerada de eicosanoides en el riñón perfundido aislado del conejo (Okegawa y col., 1983; Lefkowith y col., 1984). El uso de anticuerpos monoclonales ha conducido a la identificación de los macrófagos mediante inmunohistoquímica. Diamond y col. (1994) describieron un aumento de los macrófagos en el tejido intersticial para las 12 horas después de la obstrucción ureteral unilateral. Hubo un aumento continuo hasta las 96 horas. Otros autores han confirmado la presencia de macrófagos intersticiales en la obstrucción ureteral unilateral (Wright y col., 1996; Klahr y Morrissey, 1997; Ma y col., 1998).

El influjo de macrófagos en el riñón puede ser en respuesta a un quimiotáctico específico. Se observó un lípido termoestable con capacidad de atraer macrófagos en mayores cantidades en el riñón obstruidos que en el riñón contralateral (Rovin y col., 1990). Se observó un péptido conocido como péptido-1 quimiotáctico de monocitos (MCP-1) en los túbulos de riñones obstruidos, pero no en los riñones contralaterales (Diamond y col., 1994).

Factor de crecimiento transformador-β

La expresión de TGF-β, una citocina profibrótica, ha sido extensamente estudiada en la obstrucción ureteral unilateral. El aumento de la expresión del mRNA de TGF-β se observó tan solo 10 horas después de la obstrucción y persistió hasta las 96 horas (Walton y col., 1992; Diamond y col., 1994). Cuando se separaron los túbulos y los glomérulos del riñón obstruido se observó que el mRNA de TGF-β no difería del de los controles, mientras que el mRNA del TGF-β tubular estaba aumentado en la obstrucción ureteral unilateral (Kaneto y col., 1993). La localización del TGF-β en los riñones obstruidos se ha estudiado utilizando inmunohistoquímica con resultados contradictorios. Wright y col. (1996) observaron que el TGF-β tubular estaba aumentado en la médula renal de ratas con obstrucción; el TGF-β cortical no estaba muy afectado por la obstrucción ureteral unilateral. Esto fue confirmado en la determinación de los niveles tisulares de TGF-β, los que se encontraron aumentados en la médula después de una obstrucción ureteral unilateral. Se ha observado TGF-β en asociación con macrófagos intersticiales en la obstrucción incipiente y no en asociación con los túbulos (Diamond y col., 1994). También se ha observado TGF-β en células intersticiales que, si bien no han sido caracterizadas, pueden ser macrófagos o fibroblastos. Ophascharoensuk y col. (1999) han descrito aumentos tanto del TGF-β tubular como del intersticial en la obstrucción ureteral unilateral.

En muestras de pacientes se ha descrito la localización de TGF-β y sus receptores, el receptor I de TGF-β (TβRI) y el receptor II de TGF-β (TβRII). Kaneto y col. (1999) examinaron muestras renales de nueve pacientes sometidos a una nefroureterectomía debido a un carcinoma transicional del uréter. Todos los pacientes mostraron hidronefrosis por ecografía o urograma excretor. Se obtuvo tejido renal de control de cortes presumiblemente normales de riñones de pacientes con tumores renales. En comparación con el tejido control los riñones de pacientes con hidronefrosis mostraron un aumento del volumen intersticial y el depósito de colágeno. Se detectó TGF-β inmunorreactiva en el intersticio, no en los túbulos, y estaba aumentada en los riñones obstruidos. Se observó TβRI y TβRII en los conductos colectores y los túbulos distales de riñones obstruidos y hubo poca diferencia entre los riñones obstruidos y los normales. La distribución de los receptores TβRI y TβRII hallada en los pacientes es similar a la hallada en el riñón de rata (Sutaria y col., 1998). Más aun, tanto el riñón contralateral como el riñón obstruido mostraron un aumento de la tinción en comparación con los riñones con operación simulada en ratas. Por lo tanto, no es sorprendente observar pocas diferencias en los receptores de TGF-β en el tejido de los pacientes.

Estrategias para atacar la fibrosis en la obstrucción ureteral unilateral

Existen muchos enfoques experimentales para mejorar el daño intersticial de la obstrucción ureteral unilateral. Se describen en detalle las estrategias dirigidas a AII,

Cuadro 12-8. *Efectos de distintas estrategias sobre los cambios intersticiales en la obstrucción ureteral unilateral*

Blanco	*Estrategia*	*Colágeno*	*Apoptosis*	*Miofibroblastos*	*Macrófagos*	TGF-β
Angiotensina II	Inhibidor de la ECA	Disminuido	nd	Disminuidos	Disminuidos	Disminuido
Angiotensina II	Antagonista AT1	Disminuido	nd	Disminuidos	Sin modificaciones	Disminuido
Angiotensina II	Antagonista AT2	Aumentado	Disminuida (T)	Disminuidos	Sin modificaciones	Sin modificaciones
Angiotensina II	Noqueo de AT2	Aumentado	Disminuida (T)	Aumentados	Sin modificaciones	nd
TGF-β	Anticuerpo 1D11	Disminuido	Disminuida (T)	nd	nd	Disminuido
TGF-β	Antisentido	Disminuido	nd	Disminuidos	Sin modificaciones	Disminuido
iNOS	Noqueo	Aumentado	Aumentada (T)	nd	Aumentados	Aumentado
Óxido nítrico	Arginina	Disminuido	nd	Disminuidos	Disminuidos	Sin modificaciones
Óxido nítrico	Inhibidor de NOS*					

* Efectos beneficiosos del inhibidor de la ECA revertidos con el tratamiento simultáneo con L-NAME.
ECA, enzima convertidora de angiotensina; iNOS, óxido nítrico sintasa inducible; L-NAME, N^{ω}-monometil L-arginina; nd, no determinado; NOS, óxido nítrico sintasa; T, tubular; TGF-β, factor de crecimiento transformador-β.

TGF-β o NO. Estas estrategias son seguidas por un análisis breve de algunas otras que se están divulgando. Remitimos al lector a las publicaciones originales para obtener más detalles sobre otros factores. **Aunque la duración de la obstrucción ureteral unilateral y su tratamiento difieren entre los modelos, al igual que las especies en las cuales se llevaron a cabo los experimentos, en general se acepta que la obstrucción ureteral unilateral conduce a un aumento de la fibrosis (depósito de colágeno, expansión del volumen intersticial e identificación de colágenos por inmunohistoquímica), infiltración de macrófagos, apoptosis tubular y transformación de los fibroblastos en miofibroblastos.** Los resultados se presentan como cambios en estos parámetros. El cuadro 12-8 resume los resultados de la manipulación de AII, TGF-β o NO en la obstrucción ureteral unilateral.

Angiotensina II

Se han utilizado distintas estrategias para evaluar el papel de la AII en la fibrosis e intentar mejorarlo. Estas estrategias incluyen inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina, activos en los subtipos AT1 o AT2 de receptores AII. Otras estrategias han sido ratones noqueados (receptor AT2) o ratones transgénicos que expresan distintos números de copias del gen del angiotensinógeno.

En los ratones noqueados para el receptor AT2 (Ma y col., 1998) hubo un aumento de la expresión del mRNA de colágeno, el depósito de colágeno, el volumen intersticial y los miofibroblastos en comparación con los riñones obstruidos de los controles normales. Por el contrario, la proliferación celular y la infiltración de macrófagos no fueron diferentes en los ratones noqueados para AT2 y hubo menos apoptosis tubular. Los resultados con los noqueos de AT2 son confirmados en su mayor parte por los hallazgos obtenidos con el uso de PD-12319, un antagonista específico del receptor de AT2 (Morrissey y Klahr, 1999; Klahr y Morrissey, 1997). Los hallazgos similares con los dos enfoques son las exacerbaciones de los cambios en el volumen intersticial y el aumento del depósito de colágeno IV, una disminución de la apoptosis tubular y la ausencia de efectos sobre la infiltración de macrófagos y la proliferación de fibroblastos. Por el contrario, la expresión de α-actina del músculo liso estaba disminuida con el antagonismo del receptor AT2 y se impidió la diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos. El bloqueo de AT2 no tuvo ningún efecto sobre la expresión de TGF-β.

Se han producido ratones que tienen cero a cuatro copias funcionales del gen del angiotensinógeno (Fern y col., 1999). Se observó un aumento dosis-dependiente de la expresión del colágeno desde cero a dos copias del gen; la fibrosis no aumentó más en los ratones con cuatro copias. Los resultados sugieren que la angiotensina regula como mínimo el 50% de la fibrosis intersticial en la obstrucción ureteral unilateral. En ratones con cero copias no hubo ningún aumento de la expresión de TGF-β en la obstrucción ureteral unilateral. La atrofia de los túbulos renales no se vio afectada por las manipulaciones del angiotensinógeno.

El grupo de Klahr también ha estudiado tanto los inhibidores de la ECA (enalapril) como los antagonistas de AT1 (SC51316) sobre los cambios intersticiales en la obstrucción ureteral unilateral (Klahr y Morrissey, 1997). Los inhibidores de la ECA disminuyen la síntesis de AII, lo que conduce a menos AII disponible. Los antagonistas de AT1 bloquean los efectos de AII en su receptor AT1, pero permiten los efectos continuos de AII en AT2. Tanto el enalapril como SC51316 disminuyen significativamente el volumen intersticial y la expresión del colágeno. Más aun, ambos tratamientos condujeron a una disminución de la expresión de TGF-β, menor proliferación de fibroblastos y menor diferenciación de miofibroblastos. Por el contrario, el enalapril disminuyó la infiltración de los macrófagos, mientras que el SC51316 no tuvo ningún efecto sobre la proliferación de los macrófagos. El efecto de un antagonista de AT1 sobre TGF-β en la obstrucción ureteral unilateral ha sido confirmado por Pimentel y col. (1995) utilizando losartán. Los efectos sobre el colágeno fueron confirmados utilizando otro miembro de cada clase de fármacos. El uso de TCV-116, un bloqueante de AT1, o lisinopril, un inhibidor de la ECA, mejoró significativamente la fibrosis de una obstrucción ureteral unilateral de 7 días (Moriyama y col., 1997).

En resumen, la disminución de la disponibilidad de AII en el receptor AT1 puede lograrse mediante la inhi-

bición de la síntesis de AII o el bloqueo del receptor AT1 con antagonistas específicos. **Cuando la activación del receptor AT1 se encuentra disminuida, se ven reducidas la fibrosis, la α-actina en el músculo liso y la expresión de TGF-β. Esto sugiere que la activación del receptor AT1 es profibrótica.** Este hallazgo es reforzado además por la demostración de que la fibrosis aumenta cuando se bloquea el receptor AT2 aislado, con la activación continua del receptor AT1.

Factor de crecimiento transformador-β

El TGF-β se ha convertido en un blanco a través del uso de oligonucleótidos antisentido o de un anticuerpo contra las tres isoformas de TGF-β. Isaka y col. (2000) utilizaron oligodeoxinucleótidos antisentido contra TGF-β1 en ratas con obstrucción ureteral unilateral. Se insertaron oligodeoxinucleótidos de TGF-β en liposomas del virus hemaglutinante de Japón (HVJ) y fueron introducidos en el uréter e inyectados de forma retrógrada en el riñón. El uso de este método conduce a una transducción de genes en los fibroblastos del intersticio renal. El mRNA de TGF-β y del colágeno estaban muy disminuidos en ratas con obstrucción ureteral unilateral tratadas con oligodeoxinucleótidos. La fibrosis intersticial se redujo significativamente con el tratamiento, al igual que el colágeno de tipo 1 (localizado mediante inmunohistoquímica) y la expresión de α-actina en el músculo liso (véase fig. 12-23D, foto AS). Por el contrario, la cantidad de macrófagos intersticiales no fue modificada por el tratamiento.

Miyajima y col. (2000) utilizaron 1D11, un anticuerpo monoclonal contra las tres isoformas de TGF-β. Cuando se administró 1D11 desde 1 día antes de la obstrucción hasta 13 días después de la obstrucción ureteral unilateral hubo una disminución pronunciada de TGF-β en el riñón obstruido. Esto se acompañó por una disminución del volumen intersticial, el contenido de colágeno (hidroxiprolina), la apoptosis tubular, la proliferación y la atrofia tubular (véase fig. 12-23C). La actividad de la NOS y la localización inmunohistoquímica de iNOS estaban aumentadas. La tinción tricrómica confirmó las mediciones del volumen intersticial y el colágeno. **Por lo tanto, las múltiples estrategias que interfieren con el TGF-β conducen a una mejoría de algunos de los cambios intersticiales que ocurren en la obstrucción ureteral unilateral experimental.**

Óxido nítrico

Recientemente se ha reconocido que el aumento de la generación de NO es una característica común de ciertos agentes farmacológicos que mejoran la fibrosis intersticial. Se ha observado que tanto la arginina como los inhibidores de la ECA amortiguan la respuesta fibrótica a la obstrucción ureteral unilateral (Ishidoya y col., 1995; Morrissey y col., 1996). La arginina es un precursor directo del NO, mientras que se considera que los inhibidores de la ECA aumentan la producción de NO de forma indirecta al estimular la producción de bradicinina (Zhang y col., 2000). También existe evidencia comparable de que la inhibición farmacológica de la NOS durante la obstrucción ureteral unilateral exacerba la fibrosis intersticial resultante (Morrissey y col., 1996). En ratones noqueados por iNOS Hochberg y col. (2000) demostraron un volumen intersticial expandido y un aumento de hidroxiprolina y TGF-β, así como un aumento de la infiltración de macrófagos en el riñón obstruido. Miyajima y col. (2001) demostraron un aumento de la apoptosis tubular y proliferación en ratones noqueados por iNOS.

Otras estrategias

Otras estrategias que se han utilizado dirigidas a los cambios intersticiales en la obstrucción ureteral unilateral incluyen las siguientes:

- *Oligonucleótidos antisentido* contra la molécula de adhesión intercelular 1, una proteína de adhesión (Cheng y col., 2000).
- Ratones con *deleciones genéticas dirigidas* (ratones noqueados) de 1) osteopontina, una glucoproteína que se une a los macrófagos y media su adhesión in vitro (Ophascharoensuk y col., 1999), 2) receptores de tipos 1 y 2 de la citocina multifuncional factor de necrosis tumoral (Guo y col., 1999), 3) los inhibidores de la ciclina cinasa p21 y p27 (Hughes y col., 1999; Ophascharoensuk y col., 1998); 4) receptor Fas (ligando de apoptosis) (Hughes y Johnson, 1999) y 5) células T y B utilizando ratones SCID (Shappell y col., 1998).
- Tratamientos farmacológicos, entre ellos 1) mizoribina, un inmunosupresor (Sakai y col., 1997), 2) AG1295, un bloqueante de la cinasa del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (Ludewig y col., 2000), 3) pirfenidona, un antifibrótico (Shimizu y col, 1998), 4) factor de crecimiento epidérmico (Kennedy y col., 1997) y 5) vitamina E (Kuemmerle y col., 1997).

MODELO DE OBSTRUCCIÓN PARCIAL

Aunque la obstrucción ureteral parcial es un hallazgo clínico frecuente, la mayor parte de los estudios de modelos experimentales de obstrucción se han realizado en el estado de obstrucción completa. Un problema importante con los estudios que involucran una obstrucción parcial es poder determinar de forma reproducible y precisa el grado de obstrucción inducido. En 1987 Ryan y Fitzpatrick introdujeron un modelo canino de obstrucción parcial en el cual crearon una obstrucción parcial insertando un tutor obstructivo en el uréter izquierdo. El tutor era un tubo plástico semirrígido, de 2 cm de longitud con un diámetro externo de 2 mm; el diámetro interno se modificó de acuerdo con el grado de obstrucción deseado. Se demostró hidronefrosis en todos los grupos mediante urograma excretor. Se demostró que la presión intrapelviana se elevó inicialmente después de la obstrucción pero disminuyó hasta casi la normalidad para los 14 días después de la obstrucción parcial. El clearance de

creatinina estaba reducido en el riñón obstruido por la obstrucción de mayor grado y al mes había disminuido en un 30% en el grupo de grado máximo. En la necropsia se confirmó tanto un hidrouréter como una hidronefrosis. El uréter mostró hipertrofia. Mediante el uso de cilindros de corrosión de metacrilato se observó adelgazamiento cortical junto con constricción arterial segmentaria renal.

Aproximadamente 1 semana después de la obstrucción ureteral parcial el FSR no se había modificado aún. Al mes después de la obstrucción se observaron reducciones importantes (Ryan y col., 1987). Los cambios en el FSR regional medidos con microesferas marcadas mostraron que a las 5 semanas después de la obstrucción ureteral parcial el FSR estaba disminuido del lado obstruido (homolateral) pero aumentado en un 40% del lado no obstruido (contralateral). El flujo sanguíneo cortical externo estaba disminuido en ambos lados. Por el contrario, el flujo sanguíneo cortical interno estaba aumentado en ambos lados. El flujo sanguíneo medular no sufrió cambios. Cinco semanas después de reimplantar los uréteres el FSR contralateral se había normalizado, mientras que en el lado obstruido el flujo sanguíneo no estaba significativamente alejado de los niveles de 5 semanas después de la obstrucción ureteral parcial. La nefroureterectomía homolateral después de 5 semanas de obstrucción ureteral parcial no tuvo ningún efecto sobre la recuperación contralateral; esto sugiere que los factores que afectan el lado contralateral no son liberados por el riñón homolateral. El TxB_2 homolateral estaba significativamente elevado 5 semanas después de la obstrucción ureteral parcial y disminuyó hasta la normalidad después de invertir la obstrucción. La PGE_2 homolateral tendió a aumentar en este modelo pero solo fue significativa en el riñón contralateral; la PGE_2 retornó a la normalidad después de la reimplantación.

Se ha evaluado la reversibilidad de la función renal en este modelo. Los animales sometidos a una obstrucción durante 14 días no mostraron ningún déficit de la función en ese momento. Los animales con una obstrucción de 28 días recuperaron el 31% de la función; los que tuvieron una obstrucción durante 60 días solo recuperaron el 8% de la función (Leahy y col., 1989). En un estudio sobre reversibilidad Miller y col. (1979) crearon una obstrucción parcial bilateral en perros en los cuales un lado tenía una obstrucción grave y el otro lado una obstrucción moderada. Hubo un retorno significativamente mayor de la lesión cuando se liberó primero la obstrucción más grave.

En las ratas existen muchos estudios de obstrucción ureteral parcial. La mayoría de los investigadores han utilizado la técnica de Ulm y Miller (1962), que involucra la inmolización longitudinal del músculo psoas para formar un surco en el cual se coloca el uréter. Aunque la mayoría de los estudios en perros han sido en animales adultos, los estudios en las ratas se han realizado en recién nacidos, animales recién destetados y animales mayores. Los resultados de los estudios de obstrucción parcial en ratas son variables, lo que puede ser consecuencia de la gravedad y la duración de la obstrucción y también de la edad en la cual se realizó la obstrucción.

En una serie de reportes Josephson y col. estudiaron la obstrucción ureteral parcial en ratas de diferentes edades. Las ratas púberes con obstrucción ureteral parcial estudiadas 1 a 15 semanas después de la obstrucción mostraron una hidronefrosis considerable dentro de la semana, con una reducción de la cantidad de glomérulos. Sin embargo, los cambios no fueron progresivos y no se afectó el peso del parénquima renal (Josephson y Grossman, 1991). Cuando se estudió la función renal en estos animales, se observó una disminución del volumen urinario y menos excreción urinaria de sodio; su conclusión fue que la obstrucción ureteral parcial en ratas jóvenes sería "relativamente inocua". El IFR y el FSR no estaban afectados (Josephson y col., 1987). Por el contrario, la destrucción parcial en ratas recién destetadas se asoció con aumentos sustanciales de la presión arterial media (Josephson y col., 1992). Durante la hidratación normal el riñón obstruido tuvo menos excreción de orina con menos osmolalidad; hubo menos excreción de potasio y de sodio. La obstrucción ureteral parcial en ratas de 12 semanas de vida mostró solo cambios modestos 3 semanas después de la obstrucción y los cambios fueron más pronunciados al año. Sin embargo, aun después de 1 año, no hubo ninguna pérdida en el peso del parénquima en el riñón con una obstrucción parcial y sin hipertrofia compensadora en el otro riñón (Stenberg y col., 1992). Huland y col. (1988) mostraron en la obstrucción ureteral parcial que la atrofia se desarrolla solo en las primeras semanas después de la obstrucción y no progresa. Si la obstrucción es liberada tempranamente, los cambios pueden revertirse; más tarde la liberación no evita el daño.

Ha existido mucha información sobre los cambios en los mediadores vasoactivos o inflamatorios en el modelo de la obstrucción ureteral parcial. En los primeros estudios, Ichikawa y Brenner (1979) examinaron el índice de filtración glomerular de una nefrona en ratas con obstrucción ureteral parcial. Después de 4 semanas, el índice de filtración glomerular de una nefrona superficial, el IFR total y la velocidad de flujo plasmático glomerular no se modificaron en relación con los valores controles. La administración de indometacina o meclofenamato disminuyó tanto el índice de filtración glomerular de la nefrona como el IFR en asociación con elevaciones de la resistencia arteriolar. Esto sugirió que participan eicosanoides vasodilatadores. En otros estudios se han observado cambios en la excreción de eicosanoides (Kekomaki y Vapaatalo, 1989; Sankari y col., 1991), pero éstos no se han correlacionado con los cambios en la función. La apoptosis y los cambios en las citocinas han sido estudiados por Kennedy y col. (1994). Estos autores observaron que durante las 3 semanas iniciales después de la obstrucción ureteral parcial había un aumento progresivo de la intensidad de la fragmentación del DNA y un aumento de los cuerpos apoptóticos en el riñón, junto con un aumento de la glucoproteína-2 sulfatada. El TGF-β estaba aumentado y la síntesis constitutiva de factor de crecimiento epidérmico estaba disminuida. Estos cambios son comparables con los observados en la obstrucción ureteral unilateral completa pero son diferidos 2 a 3 semanas.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN LA OBSTRUCCIÓN URETERAL BILATERAL

Flujo sanguíneo renal, índice de filtración glomerular y presión ureteral

El patrón trifásico de los cambios en el FSR y la presión ureteral que caracterizan a la obstrucción ureteral unilateral no se observa después de la obstrucción ureteral bilateral o la obstrucción unilateral de un riñón único. El FSR aumenta después de los primeros 90 minutos de obstrucción ureteral bilateral, como lo hace con una obstrucción ureteral unilateral (Moody y col., 1977a). Sin embargo, después de 90 minutos a 7 horas de obstrucción ureteral bilateral el FSR está significativamente más bajo que el FSR durante el mismo intervalo de obstrucción ureteral unilateral (fig. 12-24A). La disminución del FSR se acompaña por un aumento de la resistencia vascular renal durante la obstrucción ureteral bilateral en un nivel mayor que durante la obstrucción ureteral unilateral (véase fig. 12-24B). Sin embargo, para las 24 horas de obstrucción ureteral bilateral el FSR es tan bajo y la resistencia vascular renal tan alta como con 24 horas de obstrucción ureteral unilateral (véase fig. 12-24A y B).

No obstante, la presión ureteral es más alta que la obstrucción ureteral unilateral (véase fig. 12-24C). Gulmi y col. (1995) observaron que el FSR efectivo se hallaba muy disminuido aun a las 48 horas de obstrucción ureteral bilateral. Después de liberar la obstrucción, el FSR se mantuvo significativamente disminuido en comparación con los valores previos a la obstrucción durante 11 horas del estudio. Jaenike (1972) mostró que la distribución del FSR después de la obstrucción ureteral bilateral es muy diferente del modelo de obstrucción ureteral unilateral. Mediante el empleo de microesferas radioactivas este autor mostró que el 55% del FSR se mantiene en las nefronas corticales y solo el 14% del FSR es desplazado hacia las zonas renales más internas. Yarger y col. (1972) utilizaron estudios de micropunción para demostrar una disminución en el clearance de paraaminohipurato tanto renal total como de una nefrona (17% y 55%, respectivamente). Solez y col. (1976), utilizando una infusión IV de albúmina marcada con yodo 125, mostraron una disminución pronunciada en el flujo plasmático medular interno hasta el 8% de la normalidad para las 18 horas de obstrucción ureteral bilateral.

La presión ureteral sigue un patrón similar durante las primeras 4,5 horas de obstrucción ureteral bilateral y unilateral, es decir una elevación progresiva de la presión (véase fig. 12-24C). Sin embargo, después de 4,5 horas de obstrucción ureteral bilateral la presión ureteral se mantiene elevada hasta 24 horas, mientras que en la obstrucción ureteral unilateral, la presión ureteral comienza a descender progresivamente hasta los niveles control para las 24 horas de la oclusión ureteral (véase fig. 12-24C). Este aumento de la presión ureteral se ha documentado como mínimo hasta las 48 horas después de la obstrucción ureteral bilateral (Gulmi y col., 1995). Dal Canton y col. (1980) demostraron un aumento de la presión intratubular desde 14,1 hasta 28,9 mm Hg ($p <$ 0,005) con estudios de micropunción en ratas después de 24 horas de obstrucción ureteral bilateral. Este cambio en la presión intratubular produjo una disminución del gradiente de presión hidrostática desde 31,7 hasta 2 mm Hg y una disminución de la presión de filtración efectiva en el extremo aferente del glomérulo desde 16,6 hasta 5,4 mm Hg ($p < 0,001$). Yarger y col. (1972) también midieron las presiones del túbulo proximal y distal durante estudios de micropunción de ratas después de 24 horas de obstrucción ureteral bilateral y observaron que las presiones eran de 30 y 27,7 mm Hg, respectivamente, en comparación con 9,2 y 6,5 mm Hg, respectivamente, en ratas con obstrucción ureteral unilateral ($p < 0,001$).

Los estudios de micropunción de ambos grupos han confirmado lo que otros investigadores han observado a partir del monitoreo de la presión ureteral, una elevación después de 24 horas de obstrucción ureteral bilateral. Allí radica una de las diferencias entre la obstrucción ureteral bilateral y unilateral. **La obstrucción ureteral bilateral atraviesa una fase de vasodilatación preglomerular y luego una vasoconstricción posglomerular y se mantiene en este estado.** Esto explica la elevación progresiva y persistente de la presión ureteral a pesar de una disminución en el FSR y un aumento de la resistencia vascular renal. Por el contrario, durante la obstrucción ureteral unilateral el riñón atraviesa tres fases: vasodilatación preglomerular, vasoconstricción posglomerular y, finalmente, vasoconstricción preglomerular.

El IFR después de 48 horas de obstrucción ureteral bilateral está significativamente reducido (es decir, 22% de los valores control) en comparación con el IFR previo a la obstrucción (Gulmi y col., 1995). Esta disminución también fue observada por Jaenike (1972) en ratas después de 24 horas de obstrucción ureteral bilateral; el IFR estaba reducido hasta un 20% del valor control. Mediante estudios de micropunción Jaenike también observó que el índice de filtración glomerular de una nefrona era del 34% del normal. Sin embargo, Yarger y Harris (1985) mostraron que la cantidad de nefronas funcionantes es más alta en los riñones después de la obstrucción ureteral bilateral que unilateral. Harris y Yarger (1974) también demostraron que el 84% de las nefronas superficiales y el 49% de las nefronas yuxtamedulares filtraban después de 24 horas de obstrucción ureteral bilateral, por oposición al 40% de las nefronas superficiales y al 12% de las nefronas yuxtamedulares después de 24 horas de obstrucción ureteral bilateral.

Dal Canton y col. (1980) realizaron estudios de micropunción en ratas después de 24 horas de obstrucción ureteral bilateral. Estos autores también observaron una disminución en el índice de filtración glomerular de una nefrona después de la liberación de la obstrucción ureteral bilateral hasta el 40% del normal debido a un aumento en la presión intratubular desde 14 hasta 30 mm Hg. Hubo pocos cambios en la presión capilar glomerular (46 y 50 mm Hg antes y después de la obstrucción, respectivamente). Con el alivio de la obstrucción hubo un aumento del 52% en la resistencia de la arteriola aferente, lo que condujo a un índice de filtración glomerular de una nefrona bajo en el período posterior al alivio. En consecuencia, tanto en la obstrucción ureteral bilateral como en la unilateral existe una declinación del índice de filtra-

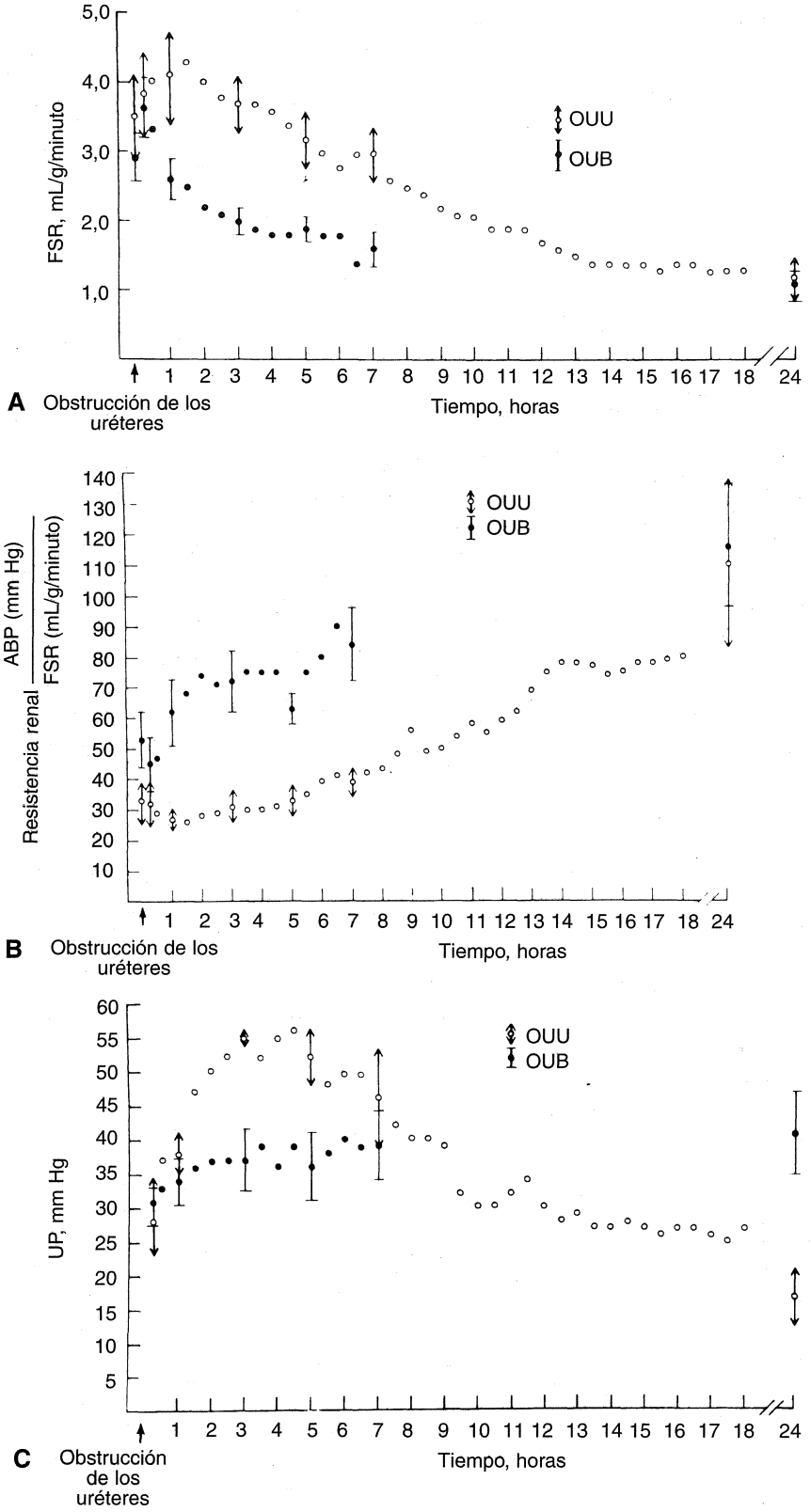


Fig. 12-24. A. La comparación del flujo sanguíneo renal (FSR) en la obstrucción ureteral unilateral y la obstrucción ureteral bilateral muestra un patrón similar de cambio en el período de 24 horas aunque el FSR en el modelo bilateral se encuentra por debajo del modelo unilateral desde 1,5 a 7 horas después de la obstrucción. **B.** La comparación de la resistencia renal en la obstrucción ureteral unilateral y la obstrucción ureteral bilateral muestra cambios similares en el período de 24 horas y la resistencia renal en el modelo bilateral es más alta que en el modelo unilateral en las primeras horas, correspondiente a un FSR inferior en ese momento en la obstrucción ureteral bilateral. **C.** Comparación de la presión ureteral (UP) en la obstrucción ureteral unilateral y la obstrucción ureteral bilateral, que muestra una diferencia significativa en la UP 24 horas después de la obstrucción. ABP, presión sanguínea arterial. (**A-C**. Tomado de Moody TE, Vaughan ED [h.], Gillenwater JY: Comparison of the renal hemodyamic response to unilateral and bilateral ureteral occlusion. Investig Urol 1977;14:455-459.) OUU, obstrucción ureteral unilateral; OUB, obstrucción ureteral bilateral.

ción glomerular de una nefrona después de 24 horas de oclusión ureteral. En la obstrucción ureteral unilateral esto es secundario a un aumento en la resistencia de la arteriola aferente, mientras que en la obstrucción ureteral bilateral, es secundario a una elevación en la presión intratubular con pocos cambios en la resistencia de la arteriola aferente (cuadro 12-9).

Cuadro 12-9. *Comparación de los efectos de la obstrucción ureteral unilateral y bilateral sobre la hemodinámica glomerular*

	P_T	P_G	*AAPF*	*Ra*	*SNGFR*
Ligadura ureteral unilateral de 24 horas	=	↓	↓↓	↑↑	↓↓
Ligadura ureteral bilateral de 24 horas	↑↑	=	=	=	↓↓

AAPF, flujo plasmático renal en la arteriola aferente; P_T, presión intratubular; P_G, gradiente de presión hidrostática a través de los capilares glomerulares; Ra, resistencia de arteriola aferente aislada; SNGFR, índice de filtración glomerular de una nefrona.
Tomado de Dal Canton A, Corradi A, Stanziale R y col.: Glomerular hemodynamics before and after release of 24-hour bilateral ureteral obstruction. Kidney Int 1980;17:491-496. Reimpreso de Kidney International con autorización.

Participación del péptido natriurético auricular en la obstrucción ureteral bilateral

Varios investigadores han postulado la acumulación de una "sustancia" durante la obstrucción ureteral bilateral que afectaría la hemodinámica glomerular de modo que habría vasodilatación glomerular y vasoconstricción posglomerular, como se observa en la obstrucción ureteral bilateral en fase tardía. Esta sustancia no se acumularía durante la obstrucción ureteral unilateral porque sería excretada por el riñón contralateral. Wilson y Honrath (1976) demostraron la presencia de esa sustancia con estudios de circulación cruzada en ratas. Cuando la circulación cruzada era entre una rata donante con 24 horas de obstrucción ureteral bilateral y una rata receptora normal se producía un aumento inmediato tanto en la excreción de sodio como en la de agua. Esto no ocurrió cuando la rata donante era sometida a 24 horas de obstrucción ureteral unilateral (fig. 12-25).

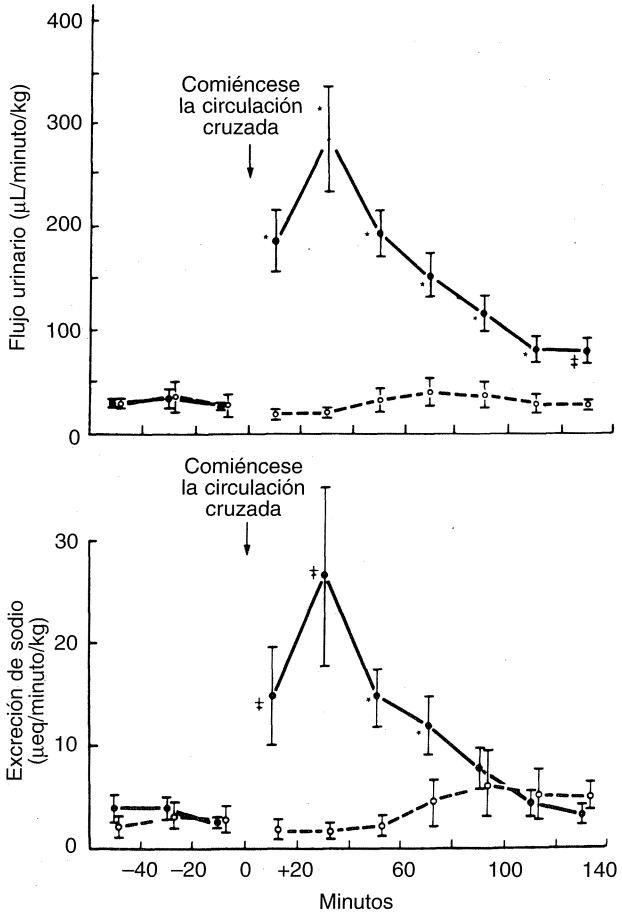


Fig. 12-25. A. Cambios en el flujo urinario en ratas normales que se ven sometidas a circulación cruzada con ratas donantes que tienen una ligadura ureteral bilateral (•) o unilateral (○) de 24 horas de duración. **B.** Cambios en la excreción de sodio en los mismos grupos de las ratas de **A**. Se muestra el error estándar del valor medio y la significancia de la diferencia del valor control medio es $*p < 0{,}01$ o menos; $p < 0{,}05$. (Tomado de Wilson DR, Honrath U: Cross-circulation study of natriuretic factors in postobstructive diuresis. J Clin Invest 1976;57:380-389.)

Harris y Yarger (1975) también postularon la existencia de un factor diurético circulante que se acumulaba solo durante la obstrucción ureteral bilateral. Estos autores observaron un aumento del flujo urinario y la excreción de sodio después de aliviar la obstrucción ureteral bilateral, la obstrucción unilateral con nefrectomía contralateral o la obstrucción unilateral con la reinfusión IV continua de orina desde el riñón contralateral. Por el contrario, los animales que solo tenían una obstrucción ureteral unilateral no presentaron diuresis ni natriuresis posobstructiva.

El descubrimiento del ANP preparó el camino para estudios sobre el papel del mismo en la obstrucción ureteral bilateral. El ANP tiene varios efectos fisiológicos, entre ellos relajación del músculo liso vascular (es decir, vasodilatación), natriuresis y diuresis. **Se ha demostrado que las acciones natriuréticas y diuréticas del ANP son causadas por 1) un aumento del IFR mediante la vasodilatación de la arteriola aferente y la vasoconstricción de la arteriola eferente, 2) un aumento del coeficiente de ultrafiltración del capilar glomerular y 3) la inhibición del mecanismo de retroalimentación glomerulotubular** (Cogan, 1990). **Estos efectos hemodinámicos glomerulares señalan al ANP como la sustancia diurética y natriurética circulante postulada por investigadores anteriores para explicar los cambios observados en el IFR, la presión ureteral y la filtración glomerular durante la obstrucción ureteral bilateral.**

Fried y col. (1987) demostraron una alta concentración de ANP en plasma en ratas después de 24 horas de obstrucción ureteral bilateral, pero no después de 24 horas de obstrucción ureteral unilateral (393 versus 261 pg/mL, $p < 0{,}01$). Purkerson y col. (1989) han mostrado niveles plasmáticos de ANP de 400 pg/mL en ratas con 24 horas de obstrucción ureteral bilateral, en comparación con ni-

veles plasmáticos de 71 pg/mL ($p < 0,01$) en ratas con obstrucción ureteral unilateral y 81 pg/mL ($p < 0,1$) en controles. También se ha demostrado ANP alto en pacientes con obstrucción ureteral bilateral o unilateral de un riñón solitario o en perros con repleción de volumen después de 48 horas de obstrucción ureteral bilateral (Gulmi y col., 1989, 1995).

Con la demostración de niveles altos de ANP en la obstrucción ureteral bilateral quedó claro que es probable que el ANP sea el factor postulado previamente por Wilson y Honrath (1976) y Harris y Yarger (1975). El estímulo para el ANP plasmático alto sería un aumento del volumen intravascular, determinado por una elevación de la presión en cuña capilar pulmonar y el peso corporal en perros con repleción de volumen con obstrucción ureteral bilateral (Gulmi y col., 1995). Como apoyo, algunos estudios clínicos sobre pacientes en hemodiálisis crónica muestran que el volumen intravascular, y no el grado de insuficiencia renal, es el estímulo para una elevación de sus niveles plasmáticos de ANP.

Otros mediadores en la obstrucción ureteral bilateral

Reyes y col. (1992) examinaron el papel del NO en la obstrucción ureteral bilateral. Cuando se infundió L-NAME, un antagonista de la L-arginina, hubo una disminución mayor del IFG y el flujo plasmático renal efectivo en comparación con los controles, lo que sugiere que el NO estaba manteniendo el IFG y el flujo plasmático renal efectivo durante la obstrucción ureteral bilateral. Esto se confirmó mostrando que había una mejoría del IFG y el flujo plasmático renal efectivo y una disminución de la resistencia vascular renal con la infusión de L-arginina en ratas con la liberación unilateral de 24 horas de una obstrucción ureteral bilateral. Otros factores también pueden participar en la obstrucción ureteral bilateral. Reyes y Klahr (1991; Reyes y col., 1991) demostraron que los anticuerpos contra factor activador plaquetario, endotelina o vasopresina pueden mejorar los cambios del IFG y el flujo plasmático renal efectivo durante la liberación de la obstrucción ureteral bilateral o después de ella.

Cambios tubulares en la obstrucción ureteral bilateral

Existen diferencias entre la función tubular después de la liberación de la obstrucción ureteral bilateral y la obstrucción unilateral, como se mencionan en el cuadro 12-10. Varios investigadores han descrito una diuresis y una natriuresis pronunciada después del alivio de la obstrucción ureteral bilateral o la unilateral en un riñón solitario en seres humanos (Wilson y col., 1951; Maher y col., 1963; Vaughan y Gillenwater, 1973; Batlle y col., 1981; Gulmi y col., 1989). Maher y col. (1963) describieron un aumento importante del volumen de orina y la excreción de sodio después del alivio de la uropatía obstructiva. El flujo urinario siguió más estrechamente a la excreción osmolar que a la excreción de sodio en este estudio de pacientes. El soluto urinario predominante

Cuadro 12-10. *Diferencias en la función tubular después de la obstrucción ureteral unilateral o bilateral (24 horas)*

	Control	*Unilateral*	*Bilateral*
Diuresis posobstructiva		Ausente	Presente
Porcentaje de filtración excretado (V/IFG)	1%	↓ a 0,5%	↑ a 18%
Fracción excretada de Na^+ filtrado	0,6%	↓ a 0,4%	↑ a 13%
Reabsorción tubular proximal		Disminución	Disminución
Reabsorción tubular distal			Disminución
Reabsorción de fracción proximal	58%	74%	46%
Reabsorción de fracción distal	12%		34%
Fracción de K^+ excretada	12,3%	↓ a 7%	↑ a 90%
Concentración U/P	7,6%	1,35	1,47

IFG, índice de filtración glomerular; P, plasma; U, orina; V, volumen.

durante esta diuresis osmótica fue la urea, que representó el 37 al 68% de la osmolalidad urinaria total. Cuando los niveles de urea en suero retornaron a la normalidad, la diuresis cesó. Maher y col. postularon entonces que la diuresis fisiológica era causada por una alta concentración de urea en suero, que cesaba cuando los niveles del BUN retornaban a la normalidad.

Muldowney y col. (1966) midieron el sodio intercambiable total para determinar si la natriuresis posliberación de la obstrucción ureteral bilateral es patológica o simplemente es una eliminación fisiológica del exceso de sodio corporal. **Estos autores observaron que los pacientes con uropatía obstructiva crónica tenían un aumento del sodio corporal intercambiable total antes de la liberación de la obstrucción.** Después del alivio de la uropatía obstructiva los niveles de sodio corporal intercambiable total retornaron a la normalidad en 2 a 3 semanas. La pérdida de sodio en la orina no produjo una depleción clínica de sodio en ninguno de los pacientes. Muldowney y col. arribaron a la conclusión de que el aumento de la pérdida de sodio en la orina con la liberación de la uropatía obstructiva crónica es una reducción fisiológica del exceso de sodio corporal hasta niveles normales.

Gulmi y col. (1989) describieron nueve pacientes con uropatía obstructiva y diuresis y natriuresis posobstructivas. Los pacientes con obstrucción tuvieron un nivel plasmático significativamente alto de ANP, en comparación con el grupo control de voluntarios sanos (fig. 12-26). Hubo un incremento tanto de la excreción absoluta como de la fraccional de sodio que cedió con la mejoría de la función renal. Esta natriuresis y diuresis se asociaron con una elevación de los niveles de ANP en suero en todos los pacientes, la que disminuyó a medida que disminuía la excreción de agua y sal (véase fig. 12-26). Dado que el ANP es un diurético y natriurético conocido puede ser uno de los principales factores que producen la pérdida de agua y sal en el estado posobstructivo.

En los animales la liberación de la obstrucción ureteral bilateral se acompaña también por una diuresis y una natriuresis importantes. Parece existir un doble mecanismo para el aumento de la pérdida de agua y sodio después de la liberación de la obstrucción ureteral bilateral.

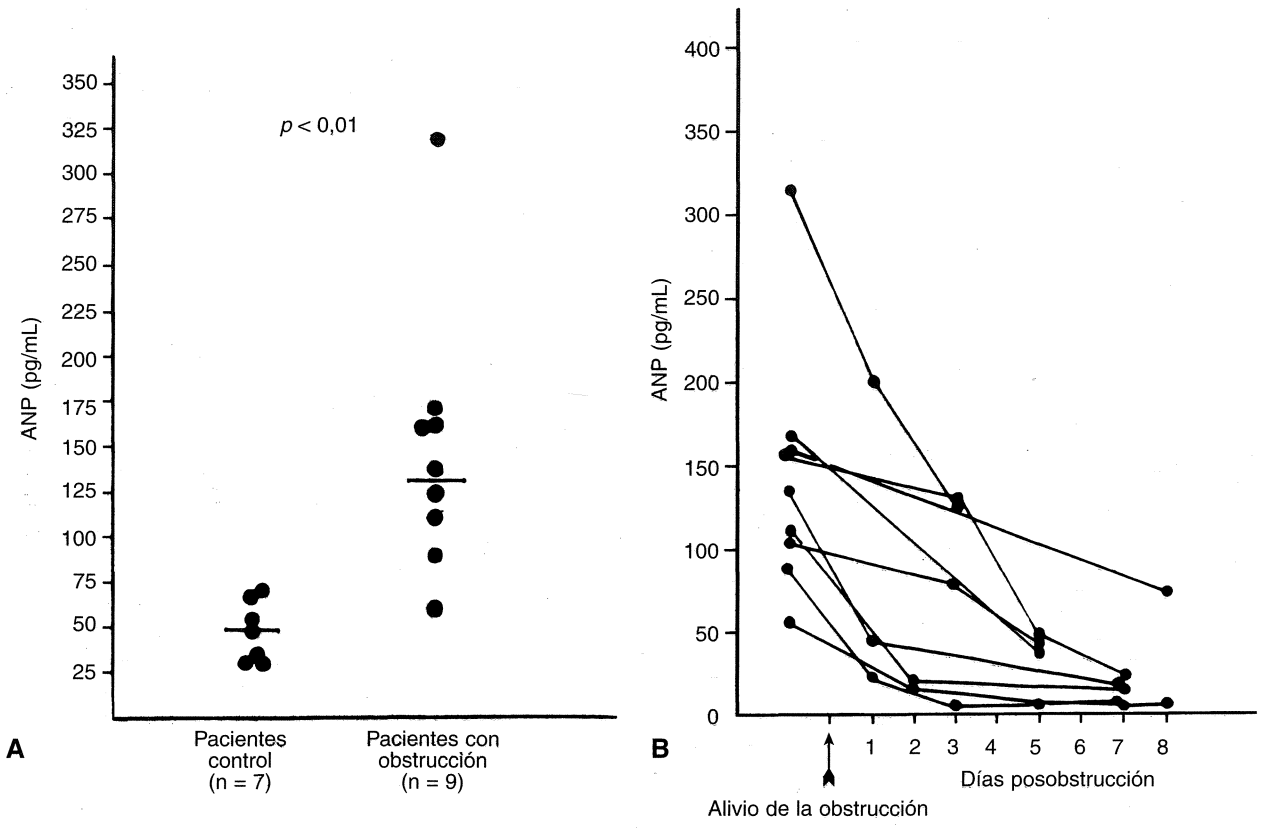


Fig. 12-26. Concentraciones de péptido natriurético auricular (ANP) en plasma. **A.** Grupo control y pacientes con obstrucción. **B.** Antes y después de aliviar la obstrucción. (**A** y **B**. Tomado de Gulmi FA, Mooppan UM, Chou S, Kim H: Atrial natriuretic peptide in patients with obstructive uropathy. J Urol 1989;142:268-272.)

Yarger y col. (1972) investigaron el sitio de deterioro de la reabsorción tubular de sodio en las nefronas superficiales con técnicas de micropunción. Estos autores observaron un deterioro de la reabsorción fraccional de sodio en el túbulo distal, con una reabsorción fraccional normal de sodio en el túbulo proximal. Jaenike (1972) confirmó diuresis y natriuresis posobstructivas en ratas después de la liberación de la obstrucción ureteral bilateral. Este autor también demostró que la exclusión del ingreso de sodio después de la obstrucción no disminuía la diuresis y la natriuresis posteriores al alivio de la obstrucción ureteral bilateral. Esto contradice la conclusión de Muldowney y col. (1966) en estudios en seres humanos de que la diuresis y la natriuresis posobstructivas son respuestas apropiadas al aumento del sodio corporal total acumulado durante la obstrucción. Jaenike (1972) infundió urea en ratas normales y en ratas después del alivio de la obstrucción ureteral unilateral para lograr niveles de urea similares a los observados en ratas con obstrucción ureteral bilateral. Esto no produjo ningún aumento de la excreción de sal y agua. Por lo tanto, la natriuresis y la diuresis posobstructivas no parecen ser secundarias a un aumento de la carga de solutos. Jaenike demostró un defecto en el transporte de sodio en el túbulo distal y sugirió que este defecto es un efecto mecánico directo de la obstrucción en el túbulo distal.

McDougal y Wright (1972) describieron también un aumento de la excreción de sodio y agua durante 24 a 36 horas después del alivio de la obstrucción ureteral bilateral de 30 horas en ratas. Sin embargo, estos autores observaron una reducción de la reabsorción de sodio y agua tanto en las nefronas proximales como en las distales; observaron también un aumento de la permeabilidad en la pared del túbulo tanto al manitol como a la inulina. Dado que existe un aumento de la permeabilidad del túbulo después de 30 horas de obstrucción es probable que el sodio y otros iones tengan mayor permeabilidad, lo que eleva así su concentración en el líquido tubular al incrementar el flujo retrógrado de sodio en el túbulo. Sin embargo, este defecto de la permeabilidad solo existió después de la obstrucción ureteral bilateral y no en la obstrucción unilateral; por lo tanto, pareció poco probable que ocurriera un cambio en la permeabilidad cuando ambos riñones se hallaban obstruidos. McDougal y Wright (1972) sugirieron la posibilidad de que la acumulación de una sustancia durante la obstrucción ureteral bilateral sea una causa del defecto de la permeabilidad.

Fried y col. (1987) presentaron experimentos en los cuales se compararon animales con obstrucción ureteral unilateral con dos grupos de animales con obstrucción ureteral bilateral. Un grupo tuvo acceso al agua después de aliviar la obstrucción ureteral bilateral y un grupo no. Fried y col. observaron una elevación del ANP en plasma y diuresis posobstructiva en ambos grupos de ratas con obstrucción ureteral bilateral, pero no en las ratas con obstrucción unilateral. Los dos grupos con obstrucción

ureteral bilateral perdieron peso antes del alivio de su obstrucción y ambos grupos mostraban aún niveles altos de ANP. Fried y col. postularon una disminución de la excreción renal o el metabolismo del ANP o un aumento de su producción auricular para explicar los altos niveles de ANP durante la obstrucción ureteral bilateral. Sin embargo, la pérdida aguda de peso observada en estos animales no debe asociarse con expansión de volumen y, en consecuencia, estiramiento auricular. Dado que el estiramiento auricular es el estímulo principal para el ANP no parece ser la explicación.

Gulmi y col. (1995) produjeron obstrucción ureteral bilateral en perros, un modelo animal más grande, lo que permitió el monitoreo invasivo de la presión en cuña capilar pulmonar además de la pérdida o el aumento de peso durante la obstrucción ureteral bilateral. Los animales con obstrucción bilateral fueron subdivididos en un grupo con repleción de volumen que recibió solución fisiológica durante las 48 horas de obstrucción y un segundo grupo que no recibió solución salina IV después de la oclusión ureteral. **Antes de liberar la obstrucción el grupo con repleción de volumen mostró niveles plasmáticos significativamente altos de ANP en comparación con los valores preobstrucción.** Esto no fue observado en el grupo con obstrucción ureteral bilateral y sin solución salina (fig. 12-27). La elevación de los niveles de ANP se acompañó por elevaciones tanto de la presión en cuña capilar pulmonar como por aumento de peso en el grupo con obstrucción ureteral bilateral y repleción de volumen. El grupo con obstrucción bilateral que no recibió solución fisiológica no tuvo una elevación de la presión en cuña capilar pulmonar, ni los animales aumentaron de peso. Sin embargo, ambos grupos de animales lograron grados equivalentes de insuficiencia renal con 48 horas de obstrucción ureteral bilateral.

Los datos sugieren firmemente que es el estado del volumen intravascular durante la obstrucción ureteral bilateral y no el grado de insuficiencia renal y la incapacidad consiguiente del riñón para excretar el ANP, metabolizarlo o ambas cosas lo que conduce a la elevación de los niveles de ANP por medio del estiramiento auricular. Esto ha sido avalado por estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis que mostraron que no es el grado de insuficiencia renal, sino el estado del volumen intravascular del paciente, medido por la presión en cuña capilar pulmonar y el peso corporal, lo que determinó el nivel de ANP en plasma (Saxenhofer y col., 1987; Deray y col., 1988). Con el alivio de la obstrucción, ambos grupos de animales con obstrucción ureteral bilateral mostraron diuresis y natriuresis. Sin embargo, el grupo con una elevación de los niveles de ANP mostró una excreción prolongada de sodio y agua, en comparación con el grupo con obstrucción ureteral bilateral, sin un aumento en los niveles plasmáticos de ANP. Por lo tanto, es posible que no se requiera un nivel plasmático alto de ANP para lograr la diuresis y la natriuresis observadas después de la liberación de la obstrucción ureteral bilateral. Un efecto directo de la obstrucción sobre el túbulo propiamente dicho puede contribuir al aumento de la excreción de sodio y agua de la obstrucción ureteral bilateral, como se sugirió en estudios anteriores

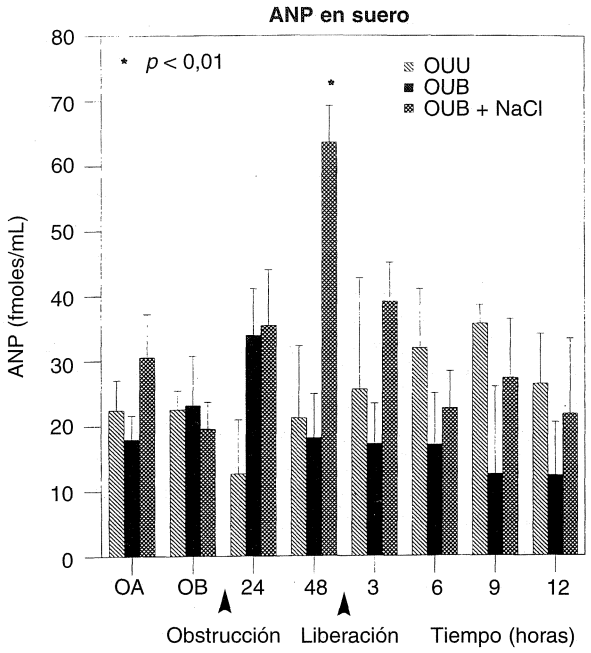


Fig. 12-27. Péptido natriurético auricular (ANP) en todos los grupos tanto antes como después de la liberación de 48 horas de obstrucción. OUB, obstrucción ureteral bilateral; OA, preclearance hora cero; OB, posclearance hora cero; OUU, obstrucción ureteral unilateral. (Tomado de Gulmi FA, Mathews GJ, Marion D y col.: Volume expansion enhaces the recovery of renal function and prolongs the diuresis and natriuresis after release of bilateral ureteral obstruction: A possible role for atrial natriuretic peptide. J Urol 1995;153:1276-1283.)

(McDougal y Wright, 1972; Jaenike, 1972; Sonnenberg y Wilson, 1976).

Existe un mayor incremento de la excreción de potasio después de la liberación de la obstrucción ureteral bilateral (McDougal y Wright, 1972; Sonneberg y Wilson, 1976). Existe un incremento tanto de la excreción absoluta de potasio como de la excreción fraccional de potasio (Buerkert y col., 1977; Yarger y Harris, 1985). El aumento de la entrega de sodio, la velocidad de flujo del líquido tubular y el nivel plasmático de potasio son estímulos importantes para el aumento de la excreción de potasio después de la liberación de la obstrucción ureteral bilateral (Wilson, 1980; Yarger y Harris, 1985).

Durante la obstrucción ureteral bilateral tiene lugar un deterioro de la capacidad para acidificar la orina y reducir el pH en respuesta a una acidemia. Se cree que ello es secundario a una incapacidad para secretar hidrogeniones contra un gradiente. La disminución de la reabsorción tubular de sodio distalmente puede contribuir a la incapacidad del riñón para excretar hidrogeniones.

En el riñón después del alivio de la obstrucción ureteral bilateral la capacidad para concentrar orina se encuentra alterada. Existe un incremento del clearance de agua libre (C_{H_2O}) después de la liberación de la obstrucción ureteral bilateral. Esto se acompaña por un aumento global de la excreción total de solutos (C_{osm}) (McDougal y Wright, 1972; Gulmi y col., 1989). Los principales sitios afectados son el asa de Henle, el túbulo distal y el conducto colector, sobre todo a partir de las ne-

fronas yuxtamedulares (Wilson y Klahr, 1993). Los mecanismos más a menudo propuestos para explicar la disminución de la capacidad de concentración renal después de la obstrucción son una incapacidad del intersticio medular para mantener su hipertonicidad y una insensibilidad del túbulo a la vasopresina (Wilson y Klahr, 1993). La incapacidad para establecer la tonicidad medular requerida para concentrar orina proviene de la incapacidad del asa descendente gruesa de Henle para reabsorber sodio después de la obstrucción (Hanley y Davidson, 1982). Esto disminuye finalmente la tonicidad del intersticio medular y, en consecuencia, la reabsorción de agua. Hanley y Davidson (1982) demostraron una disminución importante en la respuesta del túbulo colector cortical a la vasopresina. Esto también fue observado por McDougal y Wright (1972) en ratas ligadas-desligadas, que no mostraron cambios en la excreción urinaria de sodio o en la osmolalidad urinaria medida antes y después de la administración de vasopresina.

Es interesante destacar que la máxima densidad de los receptores de ANP en la nefrona se observa en el conducto colector medular interno (Cogan, 1990). Varios investigadores han demostrado que el ANP puede inhibir tanto la absorción de cloruro de sodio en el conducto colector medular interno (Nonoguchi y col., 1988; Rocha y Kudo, 1990) como la permeabilidad al agua osmótica mediada por vasopresina en el mismo segmento de la nefrona (Nonoguchi y col., 1988). Estos factores han sido invocados previamente para explicar el defecto de concentración en la función renal posobstructiva. Por lo tanto, los niveles altos de ANP durante la obstrucción ureteral bilateral pueden ser la causa primaria de un defecto de la concentración en la uropatía obstructiva como un factor contribuyente que aumenta una capacidad ya disminuida del riñón para concentrar orina en el período posobstrucción. Esta información se resume en la figura 12-28.

Algunos estudios han mostrado la posibilidad de documentar cambios en los niveles de acuaporina en la obstrucción ureteral bilateral. Una obstrucción bilateral durante 24 horas produjo una disminución de la expresión de acuaporina-2 en la médula interna hasta el 26% del control; 48 horas después del alivio de la obstrucción ureteral bilateral persistía la reducción en la expresión de acuaporina. Siete días después de la liberación de la obstrucción ureteral bilateral la excreción renal de agua y electrólitos había retornado casi a la normalidad. Solo hubo una reversión parcial de la disminución de la acuaporina-2 en ese momento, que coincidió con una disminución de la capacidad de concentración urinaria (en respuesta a un período de 18 horas de sed). Por lo tanto, los cambios en la acuaporina-2 también pueden estar involucrados en los cambios en la capacidad de concentración después de la obstrucción ureteral bilateral (Frokiaer y col., 1996).

FUNCIÓN RENAL DESPUÉS DE LIBERAR LA OBSTRUCCIÓN. OBSTRUCCIÓN URETERAL UNILATERAL Y OBSTRUCCIÓN URETERAL BILATERAL

Modelos animales. Obstrucción ureteral unilateral y obstrucción ureteral bilateral

Los primeros trabajos de Hinman (1943) sugirieron que para que un riñón obstruido se recuperara sería necesaria la nefrectomía contralateral. El fundamento de este concepto es la observación de que el riñón contralateral sufre una hipertrofia compensatoria después de la obstrucción ureteral unilateral. Hinman propuso el término *contraequilibrio renal* para describir el fenómeno. **Este autor postuló que el riñón lesionado sufriría una "atro-**

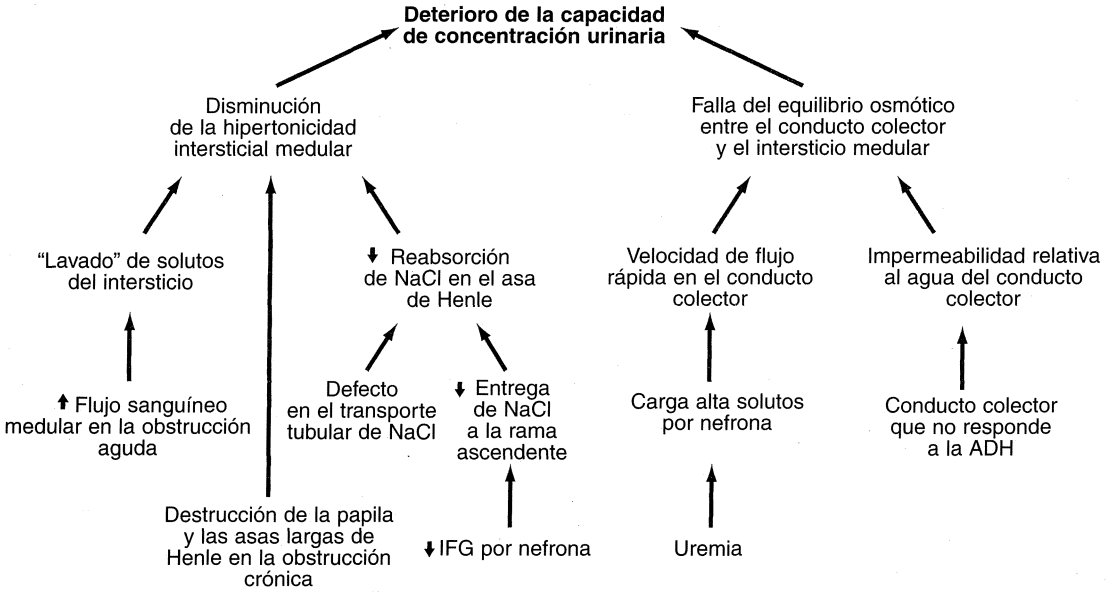


Fig. 12-28. Mecanismos por los cuales la obstrucción de las vías urinarias pueden deteriorar la capacidad de concentración urinaria del riñón. ADH, hormona antidiurética; IFG, índice de filtración glomerular. (Tomado de Schrier RW: Renal and Electrolyte Disorders, 3ª ed. Boston, Little, Brown, 1985.)

fia por inactividad" y no se recuperaría después de la reparación debido a la presencia del otro riñón sano y agrandado. Varios estudios de las décadas de 1950 y 1960 pudieron documentar la recuperación de la obstrucción en presencia de una nefrectomía contralateral. Sin embargo, dado que el riñón contralateral normalmente está intacto en los pacientes, Vaughan y Gillenwater (1971) llevaron a cabo estudios de recuperación en presencia de un riñón funcionante contralateral. Se estudiaron 15 perros con riñones obstruidos durante períodos variables. La recuperación fue controlada durante períodos variados. Se logró una recuperación completa de la función renal después de 7 días de obstrucción ureteral unilateral dentro de las 2 semanas de la reversión de la obstrucción. Sin embargo, la obstrucción de 14 días de duración condujo a una declinación permanente de la función renal de hasta un 70% de los niveles control. El retorno máximo de la función se logró 3 a 6 meses después de la reversión. Se recuperó cierto grado de función en los riñones obstruidos durante 4 semanas; la obstrucción durante 6 semanas o más no fue seguida por ninguna recuperación. Estudios anteriores de Kerr (1956) también han mostrado la recuperación con el riñón contralateral in situ pero han mostrado una recuperación mayor con la nefrectomía contralateral.

Desde estos primeros estudios se han realizado algunos otros sobre la recuperabilidad de la función. Fink y col. (1980) estudiaron perros con períodos variados de obstrucción y recuperación y observaron hallazgos similares a los que acabamos de describir. Hubo una pérdida progresiva de la función renal (medida mediante centellogramas con ^{99m}Tc-DTPA y clearance de creatinina) con períodos crecientes de obstrucción. Como se señaló en los estudios de Hinman (1943), la nefrectomía contralateral condujo a una mayor mejoría.

Otros distintos investigadores han examinado ratas con obstrucción ureteral unilateral. Una semana de obstrucción ureteral unilateral seguida por 10 días de recuperación condujo a un retorno de la función hasta en el 71% de los niveles control (Flam y col., 1984). Yokohama y col. (1984) estudiaron ratas con 2 semanas de obstrucción ureteral unilateral seguidas por 2 semanas de recuperación. Muchos túbulos mostraron recuperación de la estructura con un revestimiento epitelial normal; sin embargo, hubo una respuesta heterogénea de los túbulos en donde algunos se deterioraron realmente más. Bander y col. (1985) estudiaron la recuperación de los riñones obstruidos durante 24 horas y observaron durante 3 horas a 60 días después del alivio. Para los 14 días, el IFR renal total había retornado a la normalidad. Sin embargo, como en el estudio de Yokoyama y col., la respuesta de las nefronas fue heterogénea. Así, a los 8 días después del alivio, más del 15% de las nefronas superficiales y yuxtamedulares no estaban filtrando en el riñón después de la obstrucción. A los 60 días un porcentaje similar de nefronas todavía no funcionaban. Las nefronas restantes mostraban hiperfiltración. Sorprendentemente se han realizado pocos estudios sobre los factores que influyen en la recuperación renal. En un estudio se evaluaron los efectos de la indometacina y el captopril sobre la función renal en ratas cuyos riñones estuvieron obstruidos durante 1, 2 o 3 semanas, seguidas por una recuperación de 3 meses. Después de los 3 meses los IFG fueron del 51,6%, el 35,5% y el 16,0% de los niveles control, respectivamente. La indometacina tuvo pocos efectos sobre el IFG, mientras que el captopril aumentó algo la función, si bien no hasta más del 60,4% en el grupo con una obstrucción de 1 semana de duración. El captopril tuvo menos efecto sobre el flujo plasmático renal efectivo que sobre el IFG. El captopril preservó algo la masa renal en los riñones obstruidos (McDougal, 1982).

Se han estudiado también los efectos de la reversión de la obstrucción sobre los procesos fibróticos y apoptóticos. Se obstruyeron ratas durante 1 semana, seguido por la reversión de la obstrucción y la recuperación durante 1 a 5 semanas. El IFG se vio reducido de manera significativa por la obstrucción ureteral unilateral y no mejoró durante el período de recuperación. A pesar de la liberación de la obstrucción hubo un incremento del contenido de colágeno del riñón durante el período de recuperación. El tratamiento con pirfenidona durante este período condujo a un incremento del IFG y amortiguó el aumento de la hidroxiprolina (Shimizu y col., 1998). Se observaron hallazgos similares cuando se estudió la apoptosis tubular después de la liberación de la obstrucción ureteral unilateral. Después de la reversión de la obstrucción unilateral de 1 semana de duración hubo un incremento transitorio de la apoptosis tubular medular. A continuación la apoptosis tubular medular declinó, pero nunca por debajo de la del riñón obstruido durante 7 días. La apoptosis cortical siguió aumentando durante 3 semanas, la duración del estudio (Tanji y col., 1998). Estos resultados sugieren que los procesos profibróticos y proapoptóticos subyacentes continúan a pesar de la reversión de la obstrucción, lo que conduciría a consecuencias a largo plazo, si no se los trata.

Pacientes. Obstrucción ureteral unilateral

Uno de los desafíos que enfrentan los urólogos que tratan pacientes con riñones obstruidos es la decisión de aliviar la obstrucción para preservar la función renal futura o extirpar el riñón. La renografía diurética, la ecografía y posiblemente incluso la TC son algunas de las herramientas necesarias para tomar esta decisión. Una estimación de la función renal con centellogramas nucleares después de aliviar la obstrucción y una imagen de la arquitectura de la unidad renal mediante ecografía, urograma excretor o estudios retrógrados y la TC ayudan a los urólogos a tomar la decisión de preservar el riñón o realizar una nefrectomía. No existe ningún sustituto de la experiencia del cirujano y el arte de evaluar una situación clínica. A veces, puede parecer que los datos de laboratorio están a favor de la recuperación de la unidad renal, mientras que la experiencia del urólogo avala la nefrectomía y está en lo correcto. Sin embargo, la duración de la obstrucción por sí sola no debe influir en la decisión del urólogo de realizar una nefrectomía o la recuperación de la unidad renal.

Shapiro y Bennett (1976) presentaron tres casos de obstrucción ureteral unilateral que duró 28 a 150 días. Estos autores demostraron cierto retorno de la función

renal en el urograma excretor o el centellograma renal con Hippuran®. En los tres casos, a pesar de la demostración de una escasa función renal en el centellograma renal o el urograma excretor, la corteza era suficiente y por ende la decisión fue la de salvar el riñón. Lewis y Pierce (1962) describieron un caso notable de una mujer de 42 años cuyo uréter derecho fue ligado durante una histerectomía. Antes de la operación el riñón no se visualizaba en el urograma excretor y se demostró la falta de funcionalidad en un centellograma renal con yodo-131. La paciente se sometió a una ureteroneocistostomía derecha y 6 días después de la cirugía tenía una fase vascular y excretoria normal bilateralmente en un nuevo renograma radiactivo. A los 19 meses otro urograma excretor y un centellograma con Hippuran® mostraron un riñón derecho de funcionamiento normal. Por lo tanto, los estudios preoperatorios que no demostraban función no tuvieron valor para predecir la posibilidad de recuperación de la unidad renal.

En estudios en animales la duración de la obstrucción parece importante para el retorno de la función renal. Vaughan y Gillenwater (1971) demostraron un escaso retorno de la función renal en perros con 40 días de obstrucción ureteral unilateral. Esta discrepancia con los datos en seres humanos puede existir porque la obstrucción en los estudios en seres humanos no fue completa, o debido a que las diferencias en el drenaje linfático o venoso de la pelvis renal humana pueden proporcionar una mayor protección que en los modelos animales. Finalmente la anatomía del riñón y de la pelvis renal humanos (es decir, intrarrenal contra extrarrenal) también puede aportar una mayor protección contra los efectos de la obstrucción prolongada en comparación con los modelos animales. Por lo tanto, la duración de la obstrucción renal no debe apartar al cirujano de la decisión de realizar una reparación del bloqueo y la de posible preservación de cierta función renal.

Pacientes. Obstrucción ureteral bilateral

En general los pacientes con obstrucción ureteral bilateral se presentan con una obstrucción de mayor duración porque la obstrucción generalmente es secundaria a la obstrucción del tracto de salida vesical o a proceso retroperitoneal de la línea media y es más insidiosa. Existe poco o ningún cólico renal asociado con la obstrucción ureteral bilateral y la uremia es lenta y progresiva. Los pacientes habitualmente aumentan de peso durante este proceso, lo que los coloca en un estado de expansión de volumen y diferencia así la obstrucción ureteral bilateral de la unilateral (Robards y Ross, 1967; Gulmi y col., 1989).

Berlyne (1961) estudió siete pacientes con hidronefrosis bilateral crónica (seis de los cuales eran adultos en el momento del alivio de la obstrucción ureteral bilateral) para evaluar su función tubular distal. En los pacientes se evaluó capacidad de concentración, acidificación, producción de amoníaco, excreción total de hidrógeno y clearance de agua libre ($T^C_{H_2O}$). Dos de los siete pacientes pudieron acidificar su orina en respuesta al cloruro de amonio 1 y 2 meses después del alivio de la obstrucción. La excreción total de hidrógeno mejoró en el 43% de los pacientes para los 2 meses después de aliviada la obstrucción ureteral bilateral. En relación con la respuesta a la vasopresina (Pitressin®) y la capacidad del riñón para concentrar orina, Berlyne dividió los resultados en tres grupos: 1) los pacientes que podían concentrar normalmente la orina (un paciente), 2) los que tenían una hipostenuria obligatoria y un $T^C_{H_2O}$ negativo y presentaban diabetes insípida nefrogénica (tres pacientes) y 3) los que presentaban un deterioro de la capacidad de concentración de la orina y un IFG reducido, en los cuales el clearance de agua libre podría hallarse en el intervalo normal cuando se corrigió el $T^C_{H_2O}$ para el IFG (tres pacientes).

Massry y col. (1967) informaron sobre un caso de uropatía obstructiva secundaria a un carcinoma de la próstata. Cuarenta y ocho horas después de aliviada la obstrucción el paciente recibió dosis crecientes de vasopresina: 0,1, 1, 2 y finalmente 10 mg/kg. Solo se produjo una disminución del volumen de orina y un aumento de la osmolalidad urinaria después de la dosis máxima de vasopresina. Sin embargo, 2 semanas más tarde de aliviada la obstrucción el volumen y la osmolalidad de la orina respondieron a la dosis más baja de vasopresina, lo que indicó el retorno de la capacidad normal de concentración de orina y la función del túbulo distal con el tiempo. El mismo paciente logró una capacidad normal de acidificar la orina para el tercer día después de la obstrucción.

Gulmi y col. (1989) estudiaron nueve pacientes con uropatía obstructiva luego de aliviar su obstrucción. Todos los pacientes inicialmente tuvieron una diuresis y una natriuresis pronunciadas –tanto la excreción absoluta como fraccional de sodio– y un cociente bajo de creatinina en orina y en suero. Dentro de los 7 días de aliviar la obstrucción la función renal había mejorado con una disminución de la excreción tanto absoluta como fraccional de sodio y un incremento en el cociente entre creatinina en suero y en orina.

Los estudios en seres humanos no muestran ninguna relación clara entre la duración de la obstrucción ureteral bilateral y el grado esperado de mejoría en la función renal después de aliviada la obstrucción. Tampoco parece existir ningún dato químico en el suero antes de la liberación que pueda predecir en qué pacientes las funciones tubulares renales retornarán a la normalidad. También es muy difícil estimar la duración y el grado de obstrucción así como el efecto que tiene sobre el retorno global de la función renal basal. Por lo tanto, la mayor parte de las obstrucciones justifican el alivio para alcanzar la función renal basal.

Jones y col. (1988) estudiaron prospectivamente 21 pacientes durante una obstrucción de 3 meses y después de aliviada. Se evaluó el IFG con clearance plasmático de ^{99m}Tc-DTPA, clearance de iohexol o recolecciones de orina de 24 horas para clearance de creatinina. Dos días después de aliviada la obstrucción hubo un rápido incremento del clearance de creatinina, que luego alcanzó una meseta durante 2 semanas. Otro incremento en la función se observó para los 3 meses después de aliviada la obstrucción. Los valores del clearance de ^{99m}Tc-DTPA y de iohexol fueron algo diferentes de los valores del clearance de creatinina ya que ambos no mostraron ninguna mejoría en el IFG hasta 3 meses después de aliviada la uropatía. Hubo un aumento inmediato de la excreción absoluta y frac-

cional de sodio y el volumen urinario después de aliviada la obstrucción. Se observó una declinación gradual hasta la excreción fraccional basal de sodio y agua sin ninguna mejoría en su excreción absoluta en los 3 meses siguientes, lo que refleja la mejoría simultánea en el IFG en el mismo período. En consecuencia, Jones y col. describen una mejoría de la función renal en dos fases: la fase inicial o tubular, que ocurre durante las 2 primeras semanas después del alivio de la obstrucción, y la fase más tardía o glomerular, que ocurre entre 2 semanas y 3 meses.

DIURESIS POSOBSTRUCTIVA

El fenómeno de la *diuresis posobstructiva* se refiere a la poliuria pronunciada que ocurre después de aliviar la obstrucción ureteral bilateral o la obstrucción de un riñón único. La diuresis puede ser clasificada como fisiológica, causada por urea, sodio y agua retenidos, o patológica, causada por un deterioro de la capacidad de concentración o de reabsorción de sodio (Earley, 1956; Muldowney y col., 1966; Loo y Vaughan, 1985). Además, el T_m (velocidad máxima para la reabsorción de glucosa) del túbulo proximal puede estar excedido, situación en la que la reposición de líquidos que contienen glucosa en alto volumen agrega una causa iatrogénica para continuar la diuresis (fig. 12-29).

El paciente que muy probablemente muestre una diuresis posobstructiva se presenta con obstrucción crónica, edema, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, aumento de peso, uremia y a veces encefalopatía urémica (Loo y Vaughan, 1985) (véase fig. 12-29). Muchos pacientes muestran un patrón mixto, con diuresis de electrólitos y solutos no electrólitos así como un defecto en la concentración.

La porción de electrólitos se acompaña por un aumento de las pérdidas de sodio, potasio y posiblemente magnesio en la orina en asociación con un aumento de la excreción de agua. La diuresis de solutos no electrolíticos es causada por agentes osmóticamente activos, como urea, que se acumulan durante la uropatía obstructiva. A medida que ocurre la diuresis de solutos, tiene lugar una disminución de la capacidad de concentración de orina pese a niveles endógenos crecientes de hormona antidiurética. Los mecanismos responsables de esta incapacidad para concentrar la orina incluyen 1) una generación defectuosa de un gradiente de solutos medular secundaria a una menor reabsorción de cloruro de sodio por la rama ascendente gruesa del asa de Henle y una menor reabsorción de urea por el túbulo colector, 2) una incapacidad para mantener el gradiente de solutos secundaria a un aumento del flujo sanguíneo medular (lavado de soluto) y 3) un deterioro del gradiente medular secundario a un aumento del flujo y la concentración de solutos en la nefrona distal (González y Suki, 1995).

El clearance osmolar (C_{osm}) se define como el volumen de orina necesario para excretar los solutos urinarios de forma isoosmótica. Cuando se conoce la cantidad de solutos excretados, es posible calcular el volumen de orina requerido para excretar estos solutos en relación isoosmótica con el plasma (es decir, 300 mOsm/L). Por lo tanto, una persona debería formar 2 L de orina para excretar los 600 mOsm de solutos en condiciones isoosmóticas y el C_{osm} sería de 2 L/día. Para calcular la porción electrolítica del C_{osm}, C_{osm} (e), pueden utilizarse las siguientes fórmulas:

$$C_{osm}\,(e) = [2(U_{Na} + U_K)]\ V/2P_{Na}$$

o

$$2U_{Cl}\ V/2P_{Na} \text{ si } U_{Cl} > (U_{Na} + U_K)$$

en donde U_{Na} es la concentración de sodio en orina, U_K es la concentración de potasio en orina, V es el volumen de orina, P_{Na} es la concentración de sodio en plasma y U_{Cl}

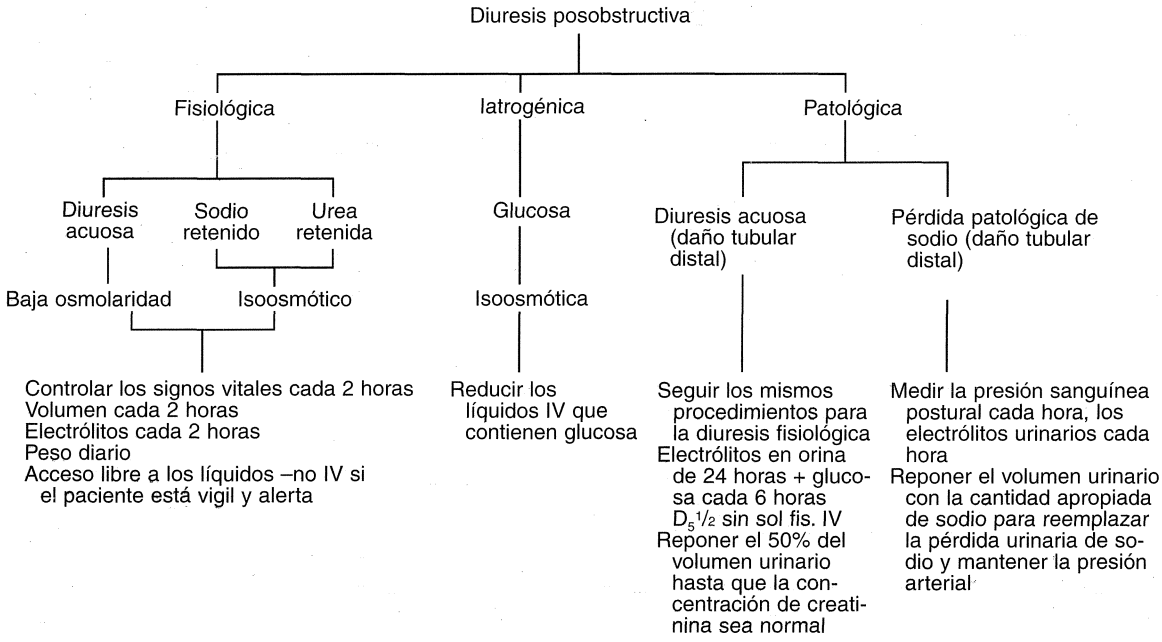


Fig. 12-29. Tipos de diuresis posobstructiva.

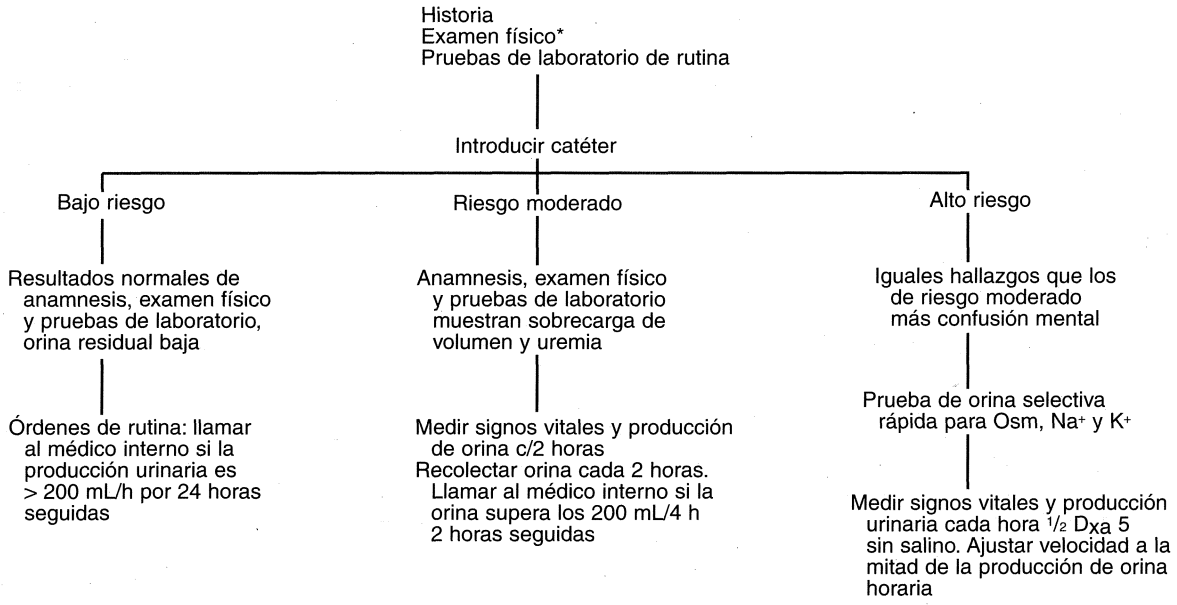


Fig. 12-30. Identificación de pacientes que corren riesgo de desarrollar diuresis posobstructiva.

es la concentración de cloruro en orina. Si se resta el C_{osm} (e) del C_{osm}, se puede estimar la contribución de la diuresis de solutos no electrólitos (Gonzalez y Suki, 1995).

Afortunadamente la mayoría de los pacientes no muestran diuresis posobstructiva después de la liberación de la obstrucción y los que lo hacen tienen un período limitado de diuresis fisiológica con un rápido retorno a la normalidad. Es prudente controlar a todos los pacientes para determinar si tienen un volumen urinario mayor de 200 mL/hora y hacer que la enfermera notifique al médico si este volumen ocurre durante 2 horas consecutivas (fig. 12-30). En ese momento se recoge la orina durante un período cronometrado para determinar el tipo de diuresis. En general los valores de BUN y creatinina retornan a la normalidad en 24 a 48 horas, el paciente está alerta y basta con una reposición oral, especialmente cuando la diuresis es solo fisiológica. Si persiste la diuresis con una baja osmolalidad urinaria, es muy probable que exista un defecto patológico de la concentración y el paciente alerta puede mantenerse con ingreso oral. Sin embargo, si las concentraciones de BUN y creatinina se mantienen altas, el suplemento con líquidos IV que contienen sodio (dextrosa al 5% en solución salina al 0,45%) puede aumentar la recuperación del IFG (Gulmi y col., 1995). La forma menos frecuente pero más peligrosa de diuresis posobstructiva es la pérdida patológica de sodio, que se ha denominado *nefropatía perdedora de sodio* (Howards, 1973). Se ha comunicado una pérdida fraccional espectacular de sodio; requiere una reposición copiosa de este elemento que equipare a la eliminación hasta que el paciente se estabilice para evitar una depleción pronunciada de volumen e hipotensión.

Más aun, el mantenimiento de un volumen de líquido extracelular expandido en perros con obstrucción ureteral bilateral los ayudó a lograr concentraciones de creatinina en suero basales antes de la obstrucción (Gulmi y col., 1995). En los perros con repleción de volumen los valores del IFG mostraron una tendencia secuencial ascendente hacia el basal después del alivio de la obstrucción ureteral bilateral, mientras que el grupo de perros que no tenían una repleción de volumen no mostró una tendencia hacia la mejoría del IFG. Por lo tanto, puede ser beneficioso desde el punto de vista clínico mantener la expansión de volumen del paciente durante la fase de diuresis posobstructiva y lograr finalmente un mejor retorno de la función renal después de aliviada la obstrucción. Esto es solo una sugerencia y hasta ahora no se han obtenido datos clínicos que apoyen esta observación experimental.

La diuresis posobstructiva es solo un ejemplo de un estado poliúrico. Una definición aceptable de poliuria es un volumen urinario mayor de 3 L/día en un individuo que no bebe grandes cantidades de líquido (Coe, 1994). Esta cantidad debe determinarse mediante una recolección de orina de 24 horas. Las distintas causas y clasificaciones de la poliuria se enumeran en el cuadro 12-11. Una vez efectuado el diagnóstico de poliuria la medición de la osmolalidad urinaria ayuda a distinguir entre diuresis de soluto y de agua. El resto de la investigación puede realizarse según el diagrama de flujo de la figura 12-31.

RESUMEN

En este capítulo hemos revisado los cambios fisiopatológicos que ocurren en el riñón tanto en la obstrucción ureteral unilateral como en la obstrucción ureteral bilateral. Se ha incluido nueva información referente a las modalidades de imágenes y al material sobre las causas extrínsecas de la obstrucción. Existe un aumento espectacular de los estudios sobre los mecanismos básicos de los cambios fibróticos y otros cambios histopatológicos en el riñón y se han analizado algunos de estos estudios. Esta

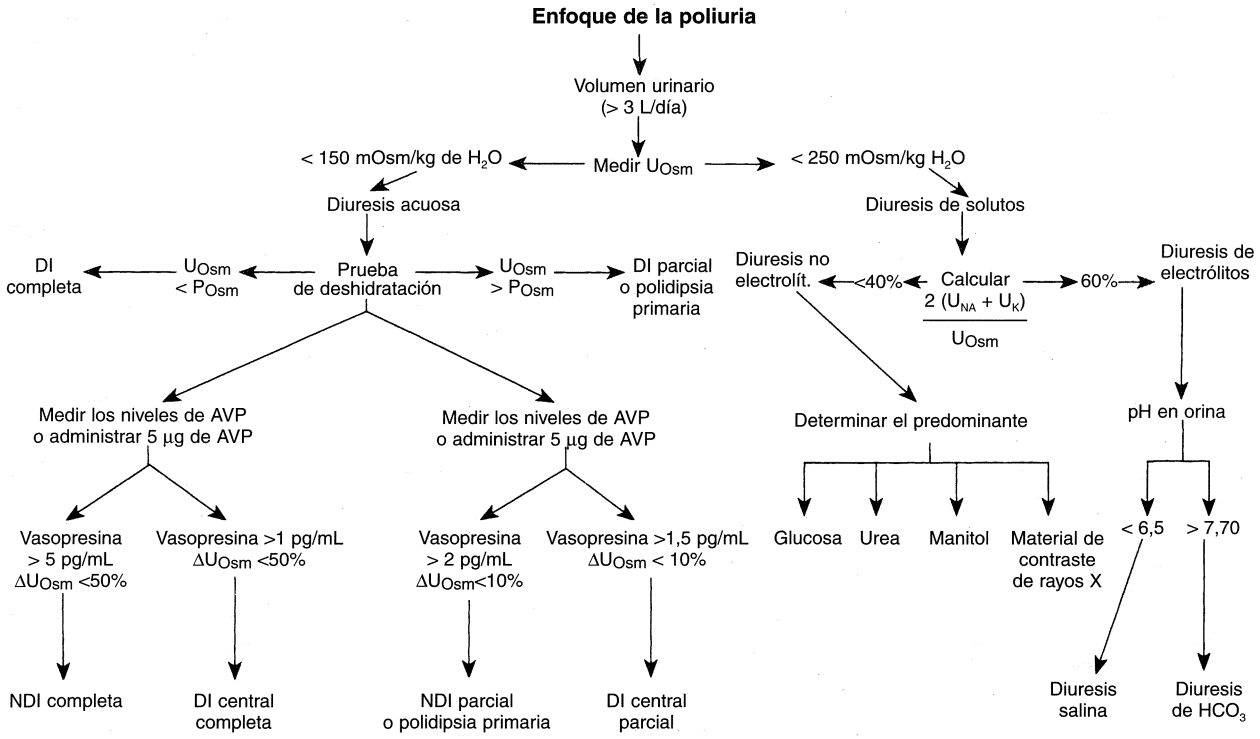


Fig. 12-31. Presentación esquemática de un enfoque del diagnóstico diferencial de la poliuria. AVP, arginina vasopresina; DI, diabetes insípida; NDI, diabetes insípida nefrogénica; P_{mOsm}, osmolalidad plasmática (mOsm/kg); U_K, potasio en orina; U_{Na}, sodio en orina; U_{Osm}, osmolalidad urinaria (mOsm/kg).

Cuadro 12-11. *Causas de poliuria*

Diuresis acuosa
Disminución de la secreción de ADH
Ingreso excesivo de líquido hipotónico
Polidipsia psicógena (compulsiva) (p. ej., esquizofrenia)

Estimulación de la sed
Hipercalcemia
Depleción de potasio
Hiperreninemia
Polidipsia primaria orgánica (lesión en el centro de la sed)

Diabetes insípida central
Idiopática (congénita o familiar)
Secundaria a lesiones neoplásicas, infiltrativas, vasculares, inflamatorias (infecciosas y no infecciosas), destructivas traumáticas en el SNC

Agentes que inhiben la liberación de AVP
Agonistas alfaadrenérgicos, etanol, antagonistas de los opiáceos, fenitoína (Dilantin®)

Diuresis por frío
Deterioro de la respuesta tubular al ADH
Diabetes insípida nefrogénica hereditaria
Diabetes insípida adquirida: hipopotasemia, hipercalcemia, anemia de células falciformes, enfermedades tubulointersticiales crónicas (nefropatía obstructiva, amiloidosis, poliquistosis, enfermedad medular quística, síndrome de Sjögren)
Diuresis por frío
Fármacos: carbonato de litio, metoxifilurano, demetilclortetraciclina, ademeclociclinas, anfotericina B

Diuresis de solutos
No electrolíticos
Urea
  Metabólicas
    Hipercatabolismo
    Dieta hiperproteica, alimentación por sonda nasogástrica y gástrica, TPN
  Enfermedad renal
    Diuresis posobstructiva
    Fase diurética de la necrosis tubular aguda
    Diuresis postrasplante
Glucosa
  Diabetes mellitus
  Glucosuria renal
  Infusiones de glucosa
Manitol
Glicerol
Aminoácidos

Electrolítica
Infusiones salinas o ingreso excesivo de sal en la dieta
Diuréticos
Aumento de la secreción de ANP: taquicardias paroxísticas
Hipoaldosteronismo aislado
Enfermedad renal: deterioro de la reabsorción tubular
  Nefritis perdedora de sal
  Diuresis posobstructiva
  Fase diurética de la necrosis tubular aguda
  Diuresis postrasplante
  Enfermedad tubulointersticial crónica (obstructiva, quística, infiltrante, gotosa)

Diuresis mixta soluble en agua
Diabetes mellitus no controlada e insuficiencia renal crónica combinadas
Posalivio de uropatía obstructiva

ADH, hormona antidiurética; SNC, sistema nervioso central; AVP, arginina vasopresina; TPN, nutrición parenteral total.

información formará la base de estrategias que puedan utilizarse para aumentar la recuperabilidad del riñón en la enfermedad obstructiva y, además, puede servir como modelo para la recuperación en otros trastornos renales intrínsecos.

BIBLIOGRAFÍA

Abbott D, Skinner DG, Yalowitz PA, Mulder DG: Retroperitoneal fibrosis associated with abdominal aortic aneurysms: An approach to management. J Urol 1973;109:987-989.

Albarran J: Retention renale per periureterite: Liaberation externe de l'uretere. Assoc Fr Urol 1905:9:511.

Allen JT. Vaughan ED Jr, Gillenwater JY: The effect of indomethacin on renal blood flow and ureteral pressure in unilateral ureteral obstruction in awake dogs. Invest Urol 1978;15:324-327.

Al-Waili NS, Saloom KY: Intramuscular piroxicam versus intramuscular diclofenac sodium in the treatment of acute renal colic: Double-blind study. Eur J Med Res 1999;4:23-26.

Angel J, Knuppel R: Computed tomography in diagnosis of puerperal ovarian vein thrombosis. Obstet Gynecol 1984;63:61-64.

Arendshorst WJ, Finn WF, Gottschalk CW: Nephron stop-flow pressure response to obstruction for 24 hours in the rat kidney. J Clin Invest 1974;53:1497-1500.

Balint P, Laszlo K: Effect of imidazole and indomethacin on hemodynamics of the obstructed canine kidney. Kidney Int 1985;27:892-897.

Ballesteros IJ: Surgical treatment of perivesical lipomatosis. J Urol 1977;118:329.

Bander SJ, Buerkert JE, Martin D, Klahr S: Long-term effects of 24-hr unilateral ureteral obstruction on renal function in the rat. Kidney Int 1985;28:614-620.

Barry JI, Bilbao MK, Hodges CV: Pelvic lipomatosis: A rare cause of suprapubic mass. J Urol 1973;109:592-594.

Bateson E, Atkinson D: Circumcaval ureter: A new classification. Clin Radiol 1969;20:173-177.

Batlle D, Arruda I, Kurtzman N: Hyperkalemic distal renal tubular acidosis associated with obstructive uropathy. N Engl J Med 1981;304: 373-380.

Bau A, Atri M: Acute female pelvic pain: Ultrasound evaluation. Semin Ultrasound CT MR 2000;21:78-93.

Beland G: Early treatment of ureteral injuries found after gynecological surgery. J Urol 1977;118:25-27.

Bell E: Renal Diseases. Philadelphia, Lea & Febiger, 1946.

Berek J. Darney PD: Massive exudative ascites produced from a tubal pseudocyst in chronic pelvic inflammatory disease. Obstet Gynecol 1979;54:490-492.

Berlyne G: Distal tubular function in chronic hydronephrosis. Q J Med 1961;30:339-355.

Bhangdia DK, Gulmi FA, Mooppan UM, et al: Alterations of renal hemodynamics in unilateral ureteral obstruction mediated by activation of endothelin receptor subtypes. J Urol 1998;159:S69.

Blackshear J, Wathen R: Effects of indomethacin on renal blood flow and renin secretory responses to ureteral occlusion in the dog. Miner Electrolyte Metab 1978;1:271-276.

Bourouma R, Chevet D, Michel F, et al: Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis with tamoxifen. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 2407-2410.

Brasch W, Walters W, Hammer H: Hypertension and the surgical kidney. JAMA 1940;115:1837.

Breems D, Haye H, van der Meulen J: The role of advanced atherosclerosis in idiopathic retroperitoneal fibrosis. Analysis of nine cases. Neth J Med 2000;56:38-44.

Brettauer J, Rubin J: Hydroureter and hydronephrosis: A frequent secondary finding in cases of prolapse of the uterus and bladder. Am J Obstet Gynecol 1923;6:696.

Brooks RJ: Left retrocaval ureter associated with situs inversus. J Urol 1962;88:484.

Brown C, Stettler R, Twickler D, Cunningham F: Puerperal septic pelvic thrombophlebitis: Incidence and response to heparin therapy. Am J Obstet Gynecol 1999;181:143-148.

Brown SC, Upsdell SM, O'Reilly PH: The importance of renal function in the interpretation of diuresis renography. Br J Urol 1992;69:121-125.

Buerkert J, Alexander E, Purkerson ML, Klahr S: On the site of decreased fluid reabsorption after release of ureteral obstruction in the rat. J Lab Clin Med 1976;87:397-410.

Buerkert J, Head M, Klahr S: Effects of acute bilateral ureteral obstruction on deep nephron and terminal collecting duct function in the young rat. J Clin Invest 1977;59:1055-1065.

Buerkert I, Martin D, Head M, et al: Deep nephron function after release of acute unilateral ureteral obstruction in the young rat. J Clin Invest 1978;62:1228-1239.

Buerkert J, Martin D, Head M: Effect of acute ureteral obstruction on terminal collecting duct function in the weanling rat. Am J Physiol 1979;236;F260-F267.

Buhrle CP. Hackenthal E, Helmchen U. et al: The hydronephrotic kidney of the mouse as a tool for intravital microscopy and in vitro electrophysiological studies of renin-containing cells. Lab Invest 1986;54:462-472.

Campbell W, Halushka P: Lipid-derived autacoids: Eicosanoids and platelet activating factor. In Hardman J, Limbird L (eds): Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1996, pp 601-616.

Carpenter AA: Pelvic lipomatosis: Successful surgical treatment. J Urol 1973;110:397-399.

Carrion H, Gatewood J, Politano V, et al: Retrocaval ureter: Report of 8 cases and the surgical management. J Urol 1979;121:514-517.

Chapman RH: Ureteric obstruction due to urine prolapse. Br J Urol 1975; 47:531-534.

Chen JH, Pu YS, Liu SP, Chiu TY: Renal hemodynamics in patients with obstructive uropathy evaluated by duplex Doppler sonography. J Urol 1993;150:18-21.

Cheng QL, Chen XM, Li F, et al: Effects of ICAM-I antisense oligonucleotide on the tubulointerstitium in mice with unilateral ureteral obstruction. Kidney Int 2000;57:183-190.

Chevalier RL, Smith CD, Wolstenholme J, et al: Chronic ureteral obstruction in the rat suppresses renal tubular Bcl-2 and stimulates apoptosis. Exp Nephrol 2000;8:115-122.

Chevalier RL, Thornhill BA, Gomez RA: EDRF modulates renal hemodynamics during unilateral ureteral obstruction in the rat. Kidney Int 1992;42:400-406.

Choi Y, Baranowska-Daca E, Nguyen V, et al: Mechanism of chronic obstructive uropathy: Increased expression of apoptosis-promoting molecules. Kidney Int 2000;58:1481-1491.

Coe F: Alterations in urinary function. In Isselbacher K, Braunwald E, Wilson J (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed. New York, McGraw-Hill, 1994, pp 235-241.

Cogan MG. Renal effects of atrial natriuretic factor. Annu Rev Physiol 1990;52:699-708.

Cohen E, Hafner R, Rotenberg Z, et al: Comparison of ketorolac and diclofenac in the treatment of renal colic. Eur J Clin Pharmacol 1998; 54:455-458.

Colon I, Gulmi F, Chou S-Y, et al: Alterations of renal hemodynamics after release of unilateral ureteral obstruction by blocking of endothelin receptor subtypes ETa and ETb. J Urol 2000,163:S83.

Considine J: Retrocaval ureter. A review of the literature with a report on two new cases followed for fifteen years and two years respectively. Br J Urol 1966;38:412-423.

Conway JJ: "Well-tempered" diuresis renography: Its historical development, physiological and technical pitfalls, and standardized technique protocol. Semin Nucl Med 1992;22:74-84.

Cook S, Hayashi K, Lalli AF: Pelvic lipomatosis. Cleve Clin Q 1973;40: 35-39.

Corbus BL, Estrem RD, Hunt W: Retro-iliac ureter. J Urol 1960;84:67.

Cordell WH, Wright SW, Wolfson AB, et al: Comparison of intravenous ketorolac, meperidine, and both (balanced analgesia) for renal colic. (See Comments.) Ann Emerg Med 1996;28:151-158.

Cronan JJ: Contemporary venous imaging. Cardiovasc Intervent Radiol 1991;14:87-97.

Cronan JJ, Tublin ME: Role of the resistive index in the evaluation of acute renal obstruction. (See Comments.) AJR Am J Roentgenol 1995;164:377-378.

Cumming JA: Bilateral ureteric obstruction: An unusual late complication of ruptured ectopic pregnancy. Br J Urol 1988;62:182-183.

Currie MG, Needleman P: Renal arachidonic acid metabolism. Ann Rev Physiol 1984;46:327-341.

Dal Canton A, Corradi A, Stanziale R, et al: Glomerular hemodynamics before and after release of 24-hour bilateral ureteral obstruction. Kidney Int 1980;17:491-496.

Dal Canton A, Stanziale R, Corradi A, et al: Effects of acute ureteral obstruction on glomerular hemodynamics in rat kidney. Kidney Int 1977; 12:403-411.

Daly J, Higgins KA: Injury to the ureter during gynecologic surgical procedures. Surg Gynecòl Obstet 1988;167:19-22.

Darke S. Glass RE, Eadie DGA: Abdominal aortic aneurysm: Perianeurysmal fibrosis and ureteric obstruction and deviation. Br J Surg 1977;64:649-651.

Dash R, Liu K, Sheafor DH, Dodd LG: Fine-needle aspiration findings in idiopathic retroperitoneal fibrosis. Diagn Cytopathol 1999;21:22-26.

D'Elia F, Brennan RE, Brownstein PK: Acute renal failure secondary to ureteral obstruction by a gravid uterus. J Urol 1982,128:803-804.

Demas B, Avallone A, Hricak H: Pelvic lipomatosis: Diagnosis and characterization by magnetic resonance imaging. Urol Radiol 1988;10:198-202.

Denhardt DT, Feng B, Edwards DR, et al: Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP, aka EPA): Structure, control of expression and biological functions. Pharmacol Ther 1993 59:329-341.

Deray G, Maistre G, Basset JY, et al: Plasma levels of atrial natriuretic peptide in chronically dialyzed patients. Kidney Int Suppl 1988;25: S86-S88.

Diamond JR, Kees-Folts D, Ding G, et al: Macrophages, monocyte chemoattractant peptide-1, and TGF-beta 1 in experimental hydronephrosis. Am J Physiol 1994;266:F926-F933.

Diamond JR, van Goor H, Ding G, Engelmyer E: Myofibroblasts in experimental hydronephrosis. Am J Pathol 1995,146:121-129.

Duff P: Maternal and perinatal infection. In Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL (eds): Gabbe: Obstetrics Normal and Problem Pregnancies, 3rd ed. New York, Churchill-Livingstone, 1996, pp 1193-1248.

Dure-Smitb P: Ovarian syndrome: Is it a myth? Urology 1979;13:355-364.

Duymelinck C, Dauwe S, De GK, et al: TIMP-1 gene expression and PAI-1 antigen after unilateral ureteral obstruction in the adult male rat. Kidney Int 2000;58:1186-1201.

Earley L: Polyuria of obstructive uropathy: Report of a case of "water-losing nephritis" in an infant with a discussion of polyuria. N Engl J Med 1956;255:600.

Eddy A: Molecular insights into renal interstitial fibrosis. (Editorial.) J Am Soc Nephrol 1996;7:2495-2508.

Eika B, Skajaa K: Acute renal failure due to bilateral ureteral obstruction by the pregnant uterus. Urol Int 1988;43:315-317.

Elashry O, Nakada SY, Wolf JS, et al: Ureterolysis for extrinsic ureteral obstruction: A comparison of laparoscopic and open surgical techniques. J Urol 1996;156:1403-1410.

Engelmyer E, van Goor H, Edwards DR, Diamond JR: Differential mRNA expression of renal cortical tissue inhibitor of metalloproteinase 1, -2, and -3 in experimental hydronephrosis. J Am Soc Nephrol 1995; 5: 1675-1683.

Engels E: Sigmoid colon and urinary bladder in high fixation: Roentgen changes simulating pelvic tumor. Radiology 1959;72:419.

Erickson L, Nicholson S, Lewall D, Frischke L: Ultrasound evaluation of hydronephrosis of pregnancy. J Clin Ultrasound 1979;7:128.

Eshima D, Taylor A Jr: Technetium-99m (^{99m}Tc) mercaptoacetyltriglycine: Update on the new ^{99m}Tc renal tubular function agent. Semin Nucl Med 1992;22:61-73.

Eskenazi B, Warner ML: Epidemiology of endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am 1997;24:235-258.

Evans JP, Rogers GG: The absence of a triphasic renovascular response by the multicalyceal kidney of the primate in reaction to acute, complete, unilateral, ureteric obstruction. J Med Primatol 1998;27:223-233.

Faundes A, Bricola-Filho M, Pinto e Silva JL: Dilatation of the urinary tract during pregnancy: Proposal of a curve of maximal caliceal diameter by gestational age. Am J Obstet Gynecol 1998;178:1082-1086.

Felsen D, Loo MH, Marion DN, Vaughan ED Jr: Involvement of platelet activating factor and thromboxane A_2 in the renal response to unilateral ureteral obstruction. J Urol 1990;144:141-145.

Fern RJ, Yesko CM, Thornhill BA, et al: Reduced angiotensinogen expression attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy in mice. J Clin Invest 1999,103:39-46.

Fine EJ: Interventions in renal scintigraphy. Semin Nucl Med 1991;21: 116-127.

Fink RL, Caridis DT, Chmiel R, Ryan G: Renal impairment and its reversibility following variable periods of complete ureteric obstruction. Aust N Z J Surg 1980;50:77-83.

Flam T, Venot A, Bariety J: Reversible hydronephrosis in the rat: A new surgical technique assessed by radioisotopic measurements. J Urol 1984;131:796-798.

Fleming JT, Parekh N, Steinhausen M: Calcium antagonists preferentially dilate preglomerular vessels of hydronephrotic kidney. Am J Physiol 1987;253:F1157 F1163.

Franke J, McDougal W: The mechanism of the preservation of renal function during obstruction by enalapril. J Urol 1991;145:466a.

Fried TA, Ayon MA, McDonald G, et al: Atrial natriuretic peptide, right atrial pressure, and sodium excretion rate in the rat. Am J Physiol 1987;253:F969-F975.

Frokiaer J, Christensen BM, Marples D, et al: Downregulation of aquaporin-2 parallels changes in renal water excretion in unilateral ureteral obstruction. Am J Physiol 1997;273:F213-F223.

Frokiaer J, Knudsen L, Nielsen AS, et al: Enhanced intrarenal angiotensin II generation in response to obstruction of the pig ureter. Am J Physiol 1992b;263:F527-F533.

Frokiaer J, Marples D, Knepper MA, Nielsen S: Bilateral ureteral obstruction downregulates expression of vasopressin-sensitive AQP-2 water channel in rat kidney. Am J Physiol 1996;270:F657-F668

Frokiaer J, Pedersen EB, Knudsen L, Djurhuus JC: The impact of total unilateral ureteral obstruction on intrarenal angiotensin II production in the polycalyceal pig kidney. Scand J Urol Nephrol 1992a;26:289-295.

Frokiaer J, Sorensen SS: Eicosanoid excretion from the contralateral kidney in pigs with complete unilateral ureteral obstruction. J Urol 1995; 154:1205-1209.

Frokiaer J, Tagehoj Jensen F, Husted SE, et al: Renal blood flow and pelvic pressure after 4 weeks of total upper urinary tract obstruction in the pig. The effect of a TxA_2 synthetase inhibitor on active preglomerular vasoconstriction. Urol Res 1988;16:167-171.

Fung LC, Steckler RE, Khoury AE, et al: Intrarenal resistive index correlates with renal pelvis pressure. J Urol 1994;152:607-611; discussion 612-613.

Gasparich JP, Mayo ME: Comparative effects of four prostaglandin synthesis inhibitors on the obstructed kidney in the dog. J Urol 1986;135: 1088-1090.

Gillenwater JY, Westervelt FB Jr, Vaughan ED Jr, Howards SS: Renal function after release of chronic unilateral hydronephrosis in man. Kidney Int 1975;7:179-186.

Gilmour D, Dwyer PL, Carey MP: Lower urinary tract injury during gynecologic surgery and its detection by intraoperative cystoscopy. Obstet Gynecol 1999:94:883-889.

Gohji R, Uehara H, Takagi S, et al: Ureteral stenosis secondary to common iliac artery aneurysm: A case report and review of the literature in Japan. Acta Urol Jpn 1988;34:1799-1803.

Goldenberg SL, Gordon PB, Cooperberg PL, McLoughlin MG: Early hydronephrosis following aortic bifurcation graft surgery: A prospective study. J Urol 1988;140:1367.

Gonzalez J, Suki W: Polyuria and nocturia. In Massry S, Glassock R (eds): Textbook of Nephrology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, pp 547-552.

Gonzalez-Avila G, Vadillo-Ortega F, Perez-Tamayo R: Experimental diffuse interstitial renal fibrosis. A biochemical approach. Lab Invest 1988;59:245-252.

Goodwin WE, Burke DE, Muller WH: Retrocaval ureter. Surg Obstet Gynec 1957;104:337.

Grantham JJ, Orloff J: Effect of prostaglandin E1 on the permeability response of the isolated collecting tubule to vasopressin, adenosine 3',5'-monophosphate, and theophylline. J Clin Invest 1968;47:1154-1161.

Greenberg MD, Kazamel TI: Medical and socioeconomic impact of uterine fibroids. Obstet Gynecol Clin North Am 1995;22:625-636.

Gulmi FA, Matthews GJ, Marion D, et al: Volume expansion enhances the recovery of renal function and prolongs the diuresis and natriuresis after release of bilateral ureteral obstruction: A possible role for atrial natriuretic peptide. J Urol 1995;153:1276-1283.

Gulmi FA, Mooppan UM, Chou S, Kim H: Atrial natriuretic peptide in patients with obstructive uropathy. J Urol 1989;142:268-272.

Guo G, Morrissey J, McCracken R, et al: Role of TNFR1 and TNFR2 receptors in tubulointerstitial fibrosis of obstructive nephropathy. Am J Physiol 1999;277:F766-F772.

Hanley W, Davidson K: Isolated nephron segments from rabbit models of obstructive nephropathy. J Clin Invest 1982;69:165-174.

Harrill H: Retrocaval ureter. Report of a case with operative correction of the defect. J Urol 1940;44:450.

Harris RH, Yarger WE: Renal function after release of unilateral ureteral obstruction in rats. Am J Physiol 1974;227:806-815.
Harris RH, Yarger WE: The pathogenesis of post-obstructive diuresis. The role of circulating natriuretic and diuretic factors, including urea. J Clin Invest 1975;56:880-887.
Hatten H, Chuang VP, Rosenbaum HD: When is biopsy necessary in pelvic lipomatosis? Urology 1977;9:333-336.
Hewitt G, Brown RT: Acute and chronic pelvic pain in female adolescents. Med Clin North Am 2000;84:1009-1025.
Heyman SN, Fuchs S, Jaffe R, et al: Renal microcirculation and tissue damage during acute ureteral obstruction in the rat: Effect of saline infusion, indomethacin and radiocontrast. Kidney Int 1997;51:653-663.
Hinman F: The condition of renal counterbalance and the theory of renal atrophy of disuse. J Urol 1943;49:392-400.
Hinman F, Hepler A: Experimental hydronephrosis. Arch Surg 1925; 11:917-932.
Hoch W, Kursh ED, Persky L: Early, aggressive management of intraoperative ureteral injuries. J Urol 1975;114:530-532.
Hochberg D, Johnson CW, Chen J, et al: Interstitial fibrosis of unilateral ureteral obstruction is exacerbated in kidneys of mice lacking the gene for inducible nitric oxide synthase. Lab Invest 2000;80:1721-1728.
Holmlund D, Sjodin JG: Treatment of ureteral colic with intravenous indomethacin. J Urol 1978,120:676-677.
Horowitz M, Elguezabal A: Obstruction of the ureter by recent corpus luteum located in the retroperitoneum: Report of 2 cases. J Urol 1966; 95:706-710.
Hovadhanakul P, Eachempati U, Cavanagh D: Ureteral obstruction in chronic ectopic pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1971;110:311-313.
Howards SS: Post-obstructive diuresis: A misunderstood phenomenon. J Urol 1973;110:537-540.
Hughes J, Brown P, Shankland SJ: Cyclin kinase inhibitor p21CIP1/WAF1 limits interstitial cell proliferation following ureteric obstruction. Am J Physiol 1999;277:F948-F956.
Hughes J, Johnson RJ: Role of Fas (CD95) in tubulointerstitial disease induced by unilateral ureteric obstruction. Am J Physiol 1999;277: F26-F32.
Huguenin M, Ott CE, Romero JC, Knox FG: Influence of renin depletion on renal function after release of 24-hour ureteral obstruction. J Lab Clin Med 1976;87:58-64.
Huland H, Gonnermann D: Pathophysiology of hydronephrotic atrophy: The cause and role of active preglomerular vasoconstriction. Urol Int 1983;38:193-198.
Huland H, Gonnermann D, Leichtweiss HP, Dietrich-Hennings R: Reversibility of preglomerular active vasoconstriction in the first weeks after complete unilateral ureteral obstruction by inhibition of prostaglandin synthesis. J Urol 1983;130:820-824.
Huland H, Gonnermann D, Werner B, Possin U: A new test to predict reversibility of hydronephrotic atrophy after stable partial unilateral ureteral obstruction. J Urol 1988;140:1591-1594.
Huland H, Leichtweiss HP, Augustin HJ: Effect of angiotensin II antagonist, alpha-receptor blockage, and denervation on blood flow reduction in experimental, chronic hydronephrosis. Invest Urol 1980;18:203-206.
Hvistendahl JJ, Pedersen TS, Jorgensen HH, et al: Renal hemodynamic response to gradated ureter obstruction in the pig. Nephron 1996;74: 168-174.
Ichikawa I: Evidence for altered glomerular hemodynamics during acute nephron obstruction. Am J Physiol 1982;242:F580-F585.
Ichikawa I, Brenner BM: Local intrarenal vasoconstrictor-vasodilator interactions in mild partial ureteral obstruction. Am J Physiol 1979;236: F131-F140.
Isaka Y, Tsujie M, Ando Y, et al: Transforming growth factor-beta 1 antisense oligodeoxynucleotides block interstitial fibrosis in unilateral ureteral obstruction. Kidney Int 2000;58:1885-1892.
Ishidoya S, Morrissey J, McCracken R, et al: Angiotensin II receptor antagonist ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis caused by unilateral ureteral obstruction. Kidney Int 1995;47:1285-1294.
Jaenike JR: The renal functional defect of postobstructive nephropathy. The effects of bilateral ureteral obstruction in the rat. J Clin Invest 1972;51:2999-3006.
Jaenike J, Bray G: Effects of acute transitory urinary obstruction in the dog. Am J Physiol 1960;199:1219-1222.
Johnston O, Bracken RB, Ayala AG: Vesical adenocarcinoma occurring in patient with pelvic lipomatosis. Urology 1980;15:280-282.
Jones D, Dharmeratnam R, Langstaff RJ: Large bowel obstruction due to pelvic lipomatosis. Br J Surg 1985;72:309.
Jones DA, George NJ, O'Reilly PH, Barnard RJ: The biphasic nature of renal functional recovery following relief of chronic obstructive uropathy. Br J Urol 1988;61:192-197.
Jones J, Evison G: Excretion urography before and after surgical treatment of procidentia. Br J Obstet Gynaecol 1977;84:304-308.
Josephson S, Aperia A, Lannergren K, Wikstad I: Partial ureteric obstruction in the pubescent rat. I. Long-term effects on renal function. J Urol 1987;138:414-418. (Published erratum appears in J Urol 1988;139:432.)
Josephson S, Grossmann G: Partial ureteric obstruction in the pubescent rat. II. Long-term effects on the renal morphology. Urol Int 1991;47:126-130.
Josephson S, Lannergren K, Eklof AC: Partial ureteric obstruction in weanling rats. II. Long-term effects on renal function and arterial blood pressure. Urol Int 1992;48:384-390.
Jubanyik KJ, Comite F: Endometriosis—extrapelvic endometriosis. Obstet Gynecol Clin 1997;24:411-440.
Kahn S, Gulmi F, Chou S-Y, et al: Contribution of endothelin to renal vasoconstriction in unilateral ureteral obstruction: Revers by verapamil. J Urol 1995;153:411A.
Kaneto H, Morrissey J, Klahr S: Increased expression of TGF-beta 1 mRNA in the obstructed kidney of rats with unilateral ureteral ligation. Kidney Int 1993;44:313-321.
Kaneto H, Ohtani H, Fukuzaki A, et al: Increased expression of TGF-beta 1 but not of its receptors contributes to human obstructive nephropathy. Kidney Int 1999;56:2137-2146.
Kekec Z, Yilmaz U, Sozuer E: The effectiveness of tenoxicam vs isosorbide dinitrate plus tenoxicam in the treatment of acute renal colic. BJU Int 2000;85:783-785.
Kekomaki M, Vapaatalo H: Renal excretion of prostanoids and cyclic AMP in chronic partial ureteral obstruction of the rabbit. J Urol 1989; 141:395-397.
Kellener JP, Shah V, Godley ML et al. Urinary endothelin (ET1) in complete ureteric obstruction in the miniature pig. Urol Res 1992;20: 63-65.
Kennedy WA 2nd, Buttyan R. Garcia-Montes E, et al: Epidermal growth factor suppresses renal tubular apoptosis following ureteral obstruction. Urology 1997;49:973-980.
Kennedy WA 2nd, Stenberg A, Lackgren G, et al: Renal tubular apoptosis after partial ureteral obstruction. J Urol 1994;152:658-664.
Kerr WS Jr: Effect of complete ureteral occlusion in dogs on kidney function. Am J Physiol 1956;184:521.
Kessler R: Acute effects of brief ureteral stasis on urinary and renal papillary chloride concentrations. Am J Physiol 1960;199:1215-1218.
Kim KM, Bogaert GA, Nguyen HT, et al: Hemodynamic changes after complete unilateral ureteral obstruction in the young lamb. J Urol 1997; 158:1090-1093.
Klahr S, Morrissey JJ: Comparative study of ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in interstitial scarring. Kidney Int Suppl 1997;63:S111-S114.
Klempner E: Gynecologic lesions and ureterohydronephrosis. Am J Obst Gynecol 1952;64:1232-1241.
Koep L, Zuidema GD: The clinical significance of retroperitoneal fibrosis. Surgery 1977;81:250-257.
Kohan A, Armenakas N, Fracchia J: Indinavir urolithiasis: An emerging cause of renal colic in patients with human immunodeficiency virus. J Urol 1999;161:1765-1768.
Kon V, Yoshioka T, Fogo A, Ichikawa I: Glomerular actions of endothelin in vivo. J Clin Invest 1989;83:1762-1767.
Kretkowski R, Shah N: Testicular vein syndrome. Unusual cause of hydronephrosis. Urology 1977;10:253.
Kuemmerle NB, Brandt RB, Chan W, et al: Inhibition of transforming growth factor beta 1 induction by dietary vitamin E in unilateral ureteral obstruction in rats. Biochem Mol Med 1997;61:82-86.
Kuno K, Menzin A, Kauder HH, et al: Prophylactic ureteral catheterization in gynecologic surgery. Urology 1998,52:1004-1008.
Kyriakidis A, Pappas I: Ureteral endometriosis in a female patient presenting with single-kidney anuria. Eur Urol 1995;28:175-176.
Labrecque M, Dostaler LP, Rousselle R, et al: Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of acute renal colic. A metaanalysis. (See Comments.) Arch Intern Med 1994;154:1381-1387.
Ladefoged O, Djurhuus JC: Morphology of the upper urinary tract in experimental hydronephrosis in pigs. Acta Chir Scand Suppl 1976; 472:29-35.

Laffeny H, Angioli R, Rudolph J, Penalver M: Ovarian remnant syndrome: Experience at Jackson Memorial Hospital, University of Miami, 1985 through 1993. Am J Obstet Gynecol 1996:174:641-645

Laing FC, Jeffrey RB Jr, Wing VW: Ultrasound versus excretory urography in evaluating acute flank pain. Radiology 1985;154:613-616.

Lam A, French M, Charnock FM: Bilateral ureteric obstruction due to recurrent endometriosis associated with hormone replacement therapy. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1992;32:83-84.

Lanzone JA, Gulmi FA, Chou SY, et al: Renal hemodynamics in acute unilateral ureteral obstruction: Contribution of endothelium-derived relaxing factor. J Urol 1995;153:2055-2059.

Larkin GL, Peacock WFT, Pearl SM, et al: Efficacy of ketorolac tromethamine versus meperidine in the ED treatment of acute renal colic. Am J Emerg Med 1999;17:6-10.

Leahy AL, Ryan PC, McEntee GM, et al: Renal injury and recovery in partial ureteric obstruction. J Urol 1989 142:199-203.

Lefkowith JB, Okegawa T, DeSchryver;-Kecskemeti K, Needleman P: Macrophage-dependent arachidonate metabolism in hydronephrosis. Kidney Int 1984;26:10-17.

Lennon GM, Bourke J, Ryan PC, Fitzpatrick JM: Pharmacological options for the treatment of acute ureteric colic. An in vitro experimental study. Br J Urol 1993;71:401-407.

Lepor H, Walsh PC: Idiopathic retroperitoneal fibrosis. J Urol 1979; 122:1-6.

Lewis H, Pierce J: Return of function after relief of complete ureteral obstruction of 9 days' duration. J Urol 1962;88:372-379.

Lindblad B, Almgren B, Bergqvist D, et al: Abdominal aortic aneurysm with perianeurysmal fibrosis: Experience from 11 Swedish vascular centers. J Vasc Surg 1991;13:231-237; discussion 237-239.

Loh A, South LM: Idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with ureterolysis and wrapping with expanded polytetrafluoroethylene vascular graft. Br J Urol 1991;68:438-439.

Loo MH, Egan D, Vaughan ED Jr, et al: The effect of the thromboxane A_2 synthesis inhibitor OKY-046 on renal function in rabbits following release of unilateral ureteral obstruction. J Urol 1987;137:571-576.

Loo MH, Marion DN, Vaughan ED Jr, et al: Effect of thromboxane inhibition on renal blood flow in dogs with complete unilateral ureteral obstruction. J Urol 1986;136:1343-1347.

Loo MH, Vaughan ED Jr: Obstructive nephropathy and Postobstructive Diuresis. AUA Update Series 1985; Lesson 9.

Loughlin KR: Management of urologic problems in the pregnant patient. AUA Update Series 1997;16:10-15.

Ludewig D, Kosmehl H, Sommer M, et al: PDGF receptor kinase blocker AG1295 attenuates interstitial fibrosis in rat kidney after unilateral obstruction. Cell Tissue Res 2000;299:97-103.

Ma J, Nishimura H, Fogo A, et al: Accelerated fibrosis and collagen deposition develop in the renal interstitium of angiotensin type 2 receptor null mutant mice during ureteral obstruction. Kidney Int 1998;53: 937-944.

Maher J, Schreiner G, Waters R: Osmotic diuresis due to retained urea after release of obstructive uropathy. N Engl J Med 1963;268:1099-1104.

Mann WJ: Intentional and unintentional ureteral surgical treatment in gynecologic procedures. Surg Gynecol Obstet 1991,172:453-456.

Marino R, Mooppan UM, Zein TA, et al: Urological manifestations of isolated iliac artery aneurysms. J Urol 1987;137:232-234.

Marsden P, Brenner B: Nitric oxide and endothelins: Novel autocrine/paracrine regulators of the circulation. Semin Nephrol 1991;11(2): 169-185.

Massry SG, Schainuck LI, Goldsmith C, Schreiner GE: Studies on the mechanism of diuresis after relief of urinary-tract obstruction. Ann Intern Med 1967;66:149-158.

Masumura H, Kunitada S, Irie K, et al: A thromboxane A_2 synthase inhibitor, DP-1904, prevents rat renal injury. Eur J Pharmacol 1991; 193:321-327.

McDougal WS: Pharmacologic preservation of renal mass and function in obstructive uropathy. J Urol 1982;128:418-421.

McDougal WS, Wright FS: Defect in proximal and distal sodium transport in post-obstructive diuresis. Kidney Int 1972;2:304-317.

Mehl RL: Retro-iliac artery ureter. J Urol 1969;102:27-29.

Miller JB, Marion DN, Gillenwater JY: Patterns of recovery of renal function after surgical relief of chronic bilateral partial ureteral obstruction. Invest Urol 1979;17:69-74.

Miyajima A, Chen J, Lawrence C, et al: Antibody to transforming growth factor-beta ameliorates tubular apoptosis in unilateral ureteral obstruction. Kidney Int 2000;58:2301-2313.

Miyajima A, Chen J, Poppas DP, et al: Role of nitric oxide in renal tubular apoptosis of unilateral ureteral obstruction. Kidney Int 2001,59:1290-1303.

Mollitt D, Glover JL: Pelvic lipomatosis. Am Surg 1980;46:520-524.

Montgomery J, Gammill SL: CAT scan of the month. Pelvic lipomatosis. J Tenn Med Assoc 1984;77:598, 600.

Moody TE, Vaughn ED Jr, Gillenwater JY: Relationship between renal blood flow and ureteral pressure during 18 hours of total unilateral urethral occlusion. Implications for changing sites of increased renal resistance. Investig Urol 1975;13:246-251.

Moody TE, Vaughan ED Jr, Gillenwater JY: Comparison of the renal hemodynamic response to unilateral and bilateral ureteral occlusion. Investig Urol 1977a;14:455-459.

Moody TE, Vaughan ED Jr, Wyker AT, Gillenwater JY: The role of intrarenal angiotensin II in the hemodynamic response to unilateral obstructive uropathy. Investig Urol 1977b-14:390-397.

Moore J, Hibbard LT, Growdon WA, Schifrin BS: Urinary tract endometriosis: Enigmas in diagnosis and management. Am J Obstet Gynecol 1979;134:162-172.

Morettin LB, Wilson M: Pelvic lipomatosis. Am J Roentgenol. Radium Ther Nucl Med 1971;113:181.

Moriyama T, Kawada N, Akagi Y, et al: TCV-116 inhibits interstitial fibrosis and HSP47 mRNA in rat obstructive nephropathy. Kidney Int Suppl 1997;63:S232-S235.

Morrison AR, Nishikawa K, Needleman P: Unmasking of thromboxane A_2 synthesis by ureteral obstruction in the rabbit kidney. Nature 1977;267:259-260.

Morrison AR, Thornton F, Blumberg A, Vaughan ED: Thromboxane A_2 is the major arachidonic acid metabolite of human cortical hydronephrotic tissue. Prostaglandins 1981;21:471-481.

Morrissey J, McCracken R, Kaneto H, et al: Location of an inducible nitric oxide synthase mRNA in the normal kidney. Kidney Int 1994,45:998-1005.

Morrissey J, Ishidoya S, McCracken R, Klahr S: Nitric oxide generation ameliorates the tubulointerstitial fibrosis of obstructive nephropathy. J Am Soc Nephrol 1996;7:2202-2212.

Morrissey JJ, Klahr S: Effect of AT2 receptor blockade on the pathogenesis of renal fibrosis. Am J Physiol 1999;276:F39-F45.

Moss A, Clark RE, Goldberg HI, Pepper HW: Pelvic lipomatosis: A roentgenographic diagnosis. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1972;115:411-419.

Muldowney FP, Duffy GJ, Kelly DG, et al: Sodium diuresis after relief of obstructive uropathy. N Engl J Med 1966;274:1294-1298.

Naber KG, Madsen PO: Renal function in chronic hydronephrosis with and without infection and the role of the lymphatics. An experimental study in dogs. Urol Res 1974;2:1-9.

Nagle RB, Bulger RE: Unilateral obstructive nephropathy in the rabbit. II. Late morphologic changes. Lab Invest 1978;38:270-278.

Nagle RB, Bulger RE, Cutler RE, et al: Unilateral obstructive nephropathy in the rabbit. I. Early morphologic, physiologic, and histochemical changes. Lab Invest 1973a;28:456-467.

Nagle RB, Johnson ME, Jervis HR: Proliferation of renal interstitial cells following injury induced by ureteral obstruction. Lab Invest 1976;35:18-22.

Nagle RB, Kneiser MR, Bulger RE, Benditt EP: Induction of smooth muscle characteristics in renal interstitial fibroblasts during obstructive nephropathy. Lab Invest 1973b;29:422-427.

Narath P: The hydromechanics of the calyx renalis. J Urol 1940; 43:145.

Nevelsteen A, Lacroix H, Stockx L, et al: Inflammatory abdominal aortic aneurysm and bilateral complete ureteral obstruction: Treatment by endovascular graft and bilateral ureteric stenting. Ann Vasc Surg 1999;13:222-224.

Nezhat C, Nezhat F, Green B: Laparoscopic treatment of obstructed ureter due to endometriosis by resection and ureteroureterostomy: A case report. J Urol 1992;148:865-868.

Nielsen S, Kwon T, Christensen B, et al: Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. J Am Soc Nephrol 1999;10:647-663.

Nonoguchi H, Sands JM, Knepper MA: Atrial natriuretic factor inhibits vasopressin-stimulated osmotic water permeability in rat inner medullary collecting duct. J Clin Invest 1988;82:1383-1390.

O'Reilly PH: Diuresis renography 8 years later: An update. J Urol 1986;136:993-999.

O'Reilly PH: Diuresis renography. Recent advances and recommended protocols. Br J Urol 1992;69:113-120. (Published erratum appears in Br J Urol 1992;70:107.)
O'Reilly PH, Lawson RS, Shields RA, Testa HJ: Idiopathic hydronephrosis–the diuresis renogram: A new non-invasive method of assessing equivocal pelviureteral junction obstruction. J Urol 1979;121: 153-155.
Okegawa T, Jonas PE, DeSchryver K, et al: Metabolic and cellular alterations underlying the exaggerated renal prostaglandin and thromboxane synthesis in ureter obstruction in rabbits. Inflammatory response involving fibroblasts and mononuclear cells. J Clin Invest 1983;71:81-90.
Old W, Stokes TL: Pelvic lipomatosis. Surgery 1978;83:173-180.
Oliw E, Lunden I, Anggarrd E: In vivo inhibition of prostaglandin synthesis in rabbit kidney by non-steroidal anti-infilammatory drugs. Acta Pharmacol Toxicol 1978;42:179-184.
Ophascharoensuk V, Fero ML, Hughes J, et al: The cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 safeguards against inflammatory injury. Nat Med 1998;4:575-580.
Ophascharoensuk V, Giachelli CM, Gordon K, et al: Obstructive uropathy in the mouse: Role of osteopontin in interstitial fibrosis and apoptosis. Kidney Int 1999;56:571-580.
Ormond J: Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. J Urol 1948;59:1072-1079.
Pennell R, Hollier LH, Lie JT, et al: Inflammatory abdominal aortic aneurysms: A thirty-year review. J Vasc Surg 1985;2:859-869.
Perlmutter A, Miller L, Trimble LA, et al: Toradol, an NSAID used for renal colic, decreases renal perfusion and ureteral pressure in a canine model of unilateral ureteral obstruction. J Urol 1993;149:926-930.
Persky L, Huus JC: Atypical manifestations of retroperitoneal fibrosis. J Urol 1974;111:340-344.
Phillips JC: A spectrum of radiologic abnormalities due to tubo-ovarian abscess. Radiology 1974;110:307-311.
Pienkny A, Herts B, Streem SB: Contemporary diagnosis of retrocaval ureter. J Endourol 1999;13:721-722.
Pierro J, Soleimanpour M, Bory JL: Left retrocaval ureter associated with left inferior vena cava. AJR Am J Roentgenol 1990;155:545-546.
Pimentel JL Jr, Martinez-Maldonado M, Wilcox JN, et al: Regulation of renin-angiotensin system in unilateral ureteral obstruction. Kidney Int 1993;44:390-400.
Pimentel JL Jr, Sundell C, Wang S, et al: Role of angiotensin II in the expression and regulation of transforming growth factor-beta in obstructive nephropatby. Kidney Int 1995;48:1233-1246.
Platt J, Ellis J, Rubin J: Examination of native kidneys with duplex Doppler ultrasound. Semin Ultrasound CT MR 1991;12:308-318.
Platt JF, Rubin JM, Ellis JH: Acute renal obstruction: Evaluation with intrarenal duplex Doppler and conventional US. Radiology 1993;186: 685-688.
Pletcher JR, Slap GB: Pelvic inflammatory disease. Pediatr Rev 1998;19:363-367.
Polascik T, Chen RN: Laparoscopic ureteroureterostomy for retrocaval ureter. J Urol 1998;160:121-122.
Purkerson M, Blaine E, Stokes T, Klahr S: Role of atrial peptide in the natriuresis and diuresis that follows relief of obstruction in rat. Am J Physiol 1989;256:F583-F589.
Purkerson ML, Rolf DB, Chase LR, et al: Tubular reabsorption of phosphate after release of complete ureteral obstruction in the rat. Kidney Int 1974;5:326-336.
Rao P, Feltmate CM, Rhea JT, et al: Helical computed tomography in differentiating appendicitis and acute gynecologic conditions. Obstet Gynecol 1999;93:417-421.
Resnick MI, Kursh ED: Extensive obstruction of the ureter. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): Campbell's Urology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 387-422.
Reyes A, Klahr S: Role of platelet-activating factor in renal function in normal rats and rats with bilateral ureteral obstruction. Proc Soc Exp Biol Med 1991;198:572-578.
Reyes A, Klahr S: Renal function after release of ureteral obstruction: Role of endothelin and the renal artery endothelium. Kidney Int 1992; 42:632-638.
Reyes A, Robertson G, Klahr S: Role of vasopressin in rats with bilateral ureteral obstruction. Proc Soc Exp Biol Med 1991;197:49-55.
Reyes A, Martin D, Settle S, Klahr S: EDRF role in renal function and blood pressure of normal rats and rats with obstructive uropathy. Kidney Int 1992;41:403-413.
Rice LW: The ovary. In Ryan KJ, Berkowitz RS, Barbieri RL, Dunaif A (eds): Ryan: Kistner's Gynecology and Women's Health, 7th ed. St. Louis, Mosby 1999, pp 166-171.
Rinder CA, Halushka PV, Sens MA, Ploth DW: Thromboxane A_2 receptor blockade improves renal function and histopathology in the postobstructive kidney. Kidney Int 1994;45:185-192.
Rivlin M, Miller JD, Krueger RP, et al: Leuprolide acetate in the management of ureteral obstruction caused by endometriosis. Obstet Gynecol 1990;75:532-536.
Robards VL Jr, Ross G Jr: The pathogenesis of postobstructive diuresis. J Urol 1967;97:105-109.
Rocha AS, Kudo LH: Atrial peptide and cGMP effects on NaCI transport in inner medullary collecting duct. Am J Physiol 1990;259:F258-F268.
Rosenberg B, Hurwitz A, Hermann H: Dercum's disease with unusual retroperitoneal and perivesical fatty infiltration. Surgery 1963;54: 451.
Rothpearl A, Frager D, Subramanian A, et al: MR urography: Technique and application. (See Comments.) Radiology 1995;194:125-130.
Rovin BH, Harris KP, Morrison A, et al: Renal cortical release of a specific macrophage chemoattractant in response to ureteral obstruction. Lab Invest 1990;63:213-220.
Rubinstein I, Cavalcanti AG, Canalini AF, et al: Left retrocaval ureter associated with inferior vena caval duplication. J Urol 1999;162: 1373-1374.
Rudin LJ, Megalli MR, Lattimer JK: Obstructive uropathy associated with uterine prolapse. Urology 1974;4:73-79.
Ryan PC, Fitzpatrick JM: Partial ureteric obstruction: A new variable canine experimental model. J Urol 1987;137:1034-1038.
Ryan PC, Maher KP, Murphy B, et al: Experimental partial ureteric obstruction: Pathophysiological changes in upper tract pressures and renal blood flow. J Urol 1987;138:674-678.
Sacks S, Drenick EJ: Pelvic lipomatosis: Effect of diet. Urology 1975; 6:609-615.
Sakai T, Kawamura T, Shirasawa T: Mizoribine improves renal tubulointerstitial fibrosis in unilateral ureteral obstruction (UUO)-treated rat by inhibiting the infiltration of macrophages and the expression of alpha-smooth muscle actin. J Urol 1997;158:2316-2322.
Salvemini D, Seibert K, Masferrer JL, et al: Endogenous nitric oxide enhances prostaglandin production in a model of renal inflammation. J Clin Invest 1994;93:1940-1947.
Sankari BR, Steinhardt GF, Salinas-Madrigal L, Spry LA: Urinary PGE2 in rats with chronic partial unilateral ureteral obstruction. J Surg Res 1991;51:253-258.
Sant G, Heaney JA. Parkhurst EC. Blaivas JG: Obstructive uropathy–a potentially serious complication of reconstructive vascular surgery. J Urol 1983;129:16-22.
Saxenhofer H, Gnadinger M, Weidmann P, et al: Plasma levels and dialysance of atrial natriuretic peptide in terminal renal failure. Kidney Int 1987:32:554-561.
Saxton H: Pelvic lipomatosis. In Pollack H (ed): Clinical Urography, vol 3. Philadelphia, WB Saunders. 1990, pp 2458-2468.
Schechter LS: Venous obstruction in pelvic lipomatosis. J Urol 1974;111:757-759.
Schlossberg SM. Vaughan ED Jr: The mechanism of unilateral postobstructive diuresis. J Urol 1984;131:534-536.
Schlussel RN, Retik AB: Anomalies of the ureter. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): Campbell's Urology, vol 2, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 1814-1858.
Schwartz DT: Unilateral upper urinary tract obstruction and arterial hypertension. NY J Med 1969;69:668.
Schulsinger D, Felsen D, Marion D, Vaughan E Jr: Expression, localization and inhibition of inducible nitric oxide synthase (iNOS) following unilateral ureteral obstruction (UUO) in rat kidney. Surg Forum 1996; 47:800-802.
Schulsinger DA, Gulmi FA, Chou SY, et al: Activation of endothelium-derived relaxing factor system in acute unilateral ureteral obstruction. J Urol 1997;157:1951-1956.
Scott G, Sullivan I: Experimental hydronephrosis. Surg Gynecol Obstet 1912;15:296-309.
Shapiro SR, Bennett AH: Recovery of renal function after prolonged unilateral ureteral obstruction. J Urol 1976;115:136-140.

Shappell SB, Gurpinar T, Lechago J, et al: Chronic obstructive uropathy in severe combined immunodeficient (SCID) mice: Lymphocyte infiltration is not required for progressive tubulointerstitial injury. J Am Soc Nephrol 1998;9:1008-1017.
Sharma A, Mauer S, Kim Y, Michael A: Interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. Kidney Int 1993;44:774-788.
Sheehan H, Davis J: Experimental hydronephrosis. Arch Pathol 1959;68:185.
Shimizu T, Kuroda T, Hata S, et al: Pirfenidone improves renal function and fibrosis in the post-obstructed kidney. Kidney Int 1998;54:99-109.
Sjodin JG, Wahlberg J, Persson AE: The effect of indomethacin on glomerular capillary pressure and pelvic pressure during ureteral obstruction. J Urol 1982;127:1017-1020.
Smith R, Rosenfield A, Choe K, et al: Acute flank pain: Comparison of non-contrast-enhanced CT and intravenous urography. Radiology 1995;194:789-794.
Solez K, Ponchak S, Buono RA, et al: Inner medullary plasma flow in the kidney with ureteral obstruction. Am J Physiol 1976;231:1315-1321.
Sonnenberg H, Wilson DR: The role of the medullary collecting ducts in postobstructive diuresis. J Clin Invest 1976;57:1564-1574.
Sosa R, Vaughan EJ, Gibbons R: Retroperitoneal Fibrosis. AUA Update Series VI, lesson 21, 1987.
Stebbing J, Notley RG: Noncalculous obstruction due to involvement of the ureter in endometriosis. Eur Urol 1995;28:122-125.
Stein A, Ben Dov D, Finkel B, et al: Single-dose intramuscular ketorolac versus diclofenac for pain management in renal colic. Am J Emerg Med 1996;14:385-387.
Stenberg A, Bohman SO, Morsing P, et al: Back-leak of pelvic urine to the bloodstream. Acta Physiol Scand 1988;134:223-234.
Stenberg A, Jacobsson E, Larsson E, Persson AE: Long-term partial ureteral obstruction and its effects on kidney function. Scand J Urol Nephrol 1992;26:35-41.
Strand JC, Edwards BS, Anderson ME, et al: Effect of imidazole on renal function in unilateral ureteral-obstructed rat kidneys. Am J Physiol 1981;240:F508-F514.
Strong K: Plastic studies in abnormal renal architecture. Arch Pathol 1940;29:77-119.
Suki WN, Guthrie AG, Martinez-Maldonado M, Eknoyan G: Effects of ureteral pressure elevation on renal hemodynamics and urine concentration. Am J Physiol 1971;220:38-43.
Sutaria PM, Ohebshalom M, McCaffrey TA, et al: Transforming growth factor-beta receptor types I and II are expressed in renal tubules and are increased after chronic unilateral ureteral obstruction. Life Sci 1998; 62:1965-1972.
Syed N, Gulmi F, Chou S, et al: Renal actions of endothelin-1 under endothelin receptor blockade by BE-18257B. J Urol 1998;159:563-566.
Talner LB: Specific causes of obstruction. In Pollack HM (ed): Clinical Urography, vol. 2. Philadelphia, WB Saunders, 1990a, pp 1629-1751.
Talner L: Urinary obstruction. In Pollack H (ed): Clinical Urology: An Atlas and Textbook of Urological Imaging. Philadelphia, WB Saunders, 1990b, pp 1535-1628.
Tan PH, Chiang GS, Tay AH: Pathology of urinary tract malformations in a paediatric autopsy series. Ann Acad Med Singapore 1994;23: 838-843.
Tanji N, Yokoyama M, Terada N, et al: Renal tubular apoptosis after release of ureteral obstruction in the rat kidney. Int J Urol 1998;5:256-261.
Tarkington M, Dejter SW, Bresette JF: Early surgical management of extensive gynecologic ureteral injuries. Surg Gynecol Obstet 1991; 173:17-21.
Taylor A Jr, Eshima D: Effects of altered physiologic states on clearance and biodistribution of technetium-99m MAG3, iodine-131 OIH, and iodine-125 iothalamate. J Nucl Med 1988;29:669-675.
Taylor A Jr, Nally JV: Clinical applications of renal scintigraphy. AJR Am J Roentgenol 1995;164:31-41.
Thirakomen K, Kozlov N, Arruda JA, Kurtzman NA: Renal hydrogen ion secretion after release of unilateral ureteral obstruction. Am J Physiol 1976;231:1233-1239.
Tracy D, Eisenberg RL, Hedgcock MW: Ureteral obstruction resulting from vascular prosthetic graft surgery. AJR Am J Roentgenol 1979;132:415-418.
Truong LD, Petrusevska G, Yang G, et al: Cell apoptosis and proliferation in experimental chronic obstructive uropathy. Kidney Int 1996;50:200-207.
Tublin ME, Dodd GD 3rd, Verdile VP: Acute renal colic: Diagnosis with duplex Doppler US. (See Comments.) Radiology 1994;193:697-701.
Ulm A, Miller F: An operation to produce experimental, reversible hydronephrosis in dogs. J Urol 1962;88:337-341.
Upsdell SM, Leeson SM, Brooman PJ, O'Reilly PH: Diuretic-induced urinary flow rates at varying clearances and their relevance to the performance and interpretation of diuresis renography. Br J Urol 1988;61:14-18.
Utz D, Henry JD: Retroperitoneal fibrosis. Med Clin North Am 1966,50:1091-1099.
Utz D, Moghaddam A: The clinical guise of retroperitoneal fibrosis. Clin Obstet Gynecol 1967; 10:238-249.
Vaughan ED Jr, Gillenwater JY: Recovery following complete chronic unilateral ureteral occlusion: Functional, radiographic and pathologic alterations. J Urol 1971b;106:27-35.
Vaughan ED Jr, Gillenwater JY: Diagnosis, characterization and management of post-obstructive diuresis. J Urol 1973;109:286-292.
Vaughan ED Jr, Shenasky JHD, Gillenwater JY: Mechanism of acute hemodynamic response to ureteral occlusion. Investig Urol 1971a;9:109-118.
Vaughan ED Jr, Sorenson EJ, Gillenwater JY: The renal hemodynamic response to chronic unilateral complete ureteral occlusion. Investig Urol 1970a;8:78-90.
Vaughan ED Jr, Sorenson EJ, Gillenwater JY: Alterations in renal function immediately after release of acute total unilateral ureteral occlusion. Investig Urol (Berl) 1971b;8:450-461.
Vaughan EJ, Sosa R: Hypertension and hydronephrosis. In Laragh J, Brenner B (eds): Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management, 2nd ed. New York, Raven, 1995, pp 2103-2110
Vaughan ED Jr, Sweet RC, Gillenwater JY: Peripheral renin and blood pressure changes following complete unilateral ureteral occlusion. J Urol 1970b;104:89-92.
Vercellini P, Pisacreta A, Pesole A, et al: Is ureteral endometriosis an asymmetric disease? Br J Obstet Gynaecol 2000;107:559-661.
Wagenknecht L, Madsen PO: Bilateral ureteral obstruction secondary to aortic aneurysm. J Urol 1970;103:732-736.
Walls J, Buerkert JE, Purkerson ML, Klabr S: Nature of the acidifying defect after the relief of ureteral obstruction. Kidney Int 1975;7:3-16.
Walton G, Buttyan R, Garcia-Montes E, et al: Renal growth factor expression during the early phase of experimental hydronephrosis. J Urol 1992;148:510-514.
Watanabe M, Kawamura S, Nakada T, et al: Left preureteral vena cava (retrocaval or circumcaval ureter) associated with partial situs inversus. J Urol 1991;145:1047-1048.
Werboff L, Korobkin M, Klein RS: Pelvic lipomatosis: Diagnosis using computed tomography. J Urol 1979;122:257-259.
Whitaker R: Perfusion pressure flow studies. In O'Reilly P, George N, Weiss R (eds): Diagnostic Techniques in Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1990, pp 135-141.
Whitaker RH, Buxton-Thomas MS: A comparison of pressure flow studies and renography in equivocal upper urinary tract obstruction. J Urol 1984;131:446-449.
Williams TJ: The role of surgery in the management of endometriosis. Mayo Clin Proc 1975;50:198-203.
Wilson DR: The influence of volume expansion on renal function after relief of chronic unilateral ureteral obstruction. Kidney Int 1974;5:402-410.
Wilson DR: Pathophysiology of obstructive nephropathy. Kidney Int 1980;18:281-292.
Wilson DR, Honrath U: Cross-circulation study of natriuretic factors in postobstructive diuresis. J Clin Invest 1976;57:380-389.
Wilson D, Klahr S: Urinary tract obstruction. In Schrier R, Gottschalk C (eds): Diseases of the Kidney, 5th ed. Boston, Little, Brown, 1993, pp 657-688.
Wilson D, Reisman D, Moyer C: Fluid balance in the urological patient. Disturbances in the renal regulation of the excretion of water and sodium satts following decompression of the urinary bladder. J Urol 1951 ;66:805.
Wirthlin LS, Warshaw AL: Ruptured aneurysms of the hypogastric artery. Surgery 1973;73:629-633.
Witten D: Retroperitoneal fibrosis. In Pollack HM (ed): Clinical Urography, vol 3. Philadelphia, WB Saunders, 1990, pp 2469-2483.
Wright EJ, McCaffrey TA, Robertson AP, et al: Chronic unilateral ureteral obstruction is associated with interstitial fibrosis and tubular ex-

pression of transforming growth factor-beta. Lab Invest 1996;74:528-537.

Xiaodong Z, Shukun H, Jichuan Z, et al: Diagnosis and treatment of retrocaval ureter. Eur Urol 1990;18:207-210.

Yalla S, Ivker M, Burros HM, Dorey F: Cystitis glandularis with perivesical lipomatosis. Frequent association of two unusual proliferative conditions. Urology 1975;5:383-386.

Yarger WE, Aynedjian HS, Bank N: A micropuncture study of postobstructive diuresis in the rat. J Clin Invest 1972;51:625-637.

Yarger WE, Griffith LD: Intrarenal hemodynamics following chronic unilateral ureteral obstruction in the dog. Am J Physiol 1974;227: 816-826.

Yarger W, Harris R: Urinary tract obstruction. In Seldin D, Giebisch G (eds): The Kidney: Physiology and Pathophysiology. New York, Raven, 1985, pp 1963-1978.

Yarger WE, Schocken DD, Harris RH: Obstructive nephropathy in the rat: Possible roles for the renin-angiotensin system, prostaglandins, and thromboxanes in postobstructive renal function. J Clin Invest 1980;65:400-412.

Yokoyama M, Yoshioka S, Iwata H, et al: Paradoxical tubular obstruction after release of ureteral obstruction in rat kidney. J Urol 1984; 132:388-391.

Youssefzadeh D, Kalz DS, Lummerman JH: Unenhanced helical CT in the evaluation of suspected renal colic. AUA updates 1999;28:203-207.

Zhang X, Xu X, Nasjletti A, Hintze T: Amlodipine enhances NO production induced by an ACE inhibitor through a kinin-mediated mechanism in canine coronary microvessels. J Cardiovasc Pharmacol 2000;35:195-202.

13
MANEJO DE LA OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS URINARIAS SUPERIORES

Stevan B. Streem, Jenny J. Franke
y Joseph A. Smith (h.)

Obstrucción de la unión pieloureteral
Patogenia
Presentación del paciente y estudios diagnósticos
Indicaciones y opciones de intervención

Uréter retrocavo
Intervención quirúrgica

Estrechez ureteral
Estudios diagnósticos e indicaciones para la intervención
Opciones de intervención

Estenosis de la anastomosis ureteroentérica
Incidencia y etiología
Evaluación
Intervención

Fibrosis retroperitoneal
Presentación y etiología
Evaluación
Manejo

Los adelantos tecnológicos han alterado de manera significativa tanto los aspectos diagnósticos como terapéuticos del manejo de la obstrucción de las vías urinarias superiores. La etiología de los procesos obstructivos varía desde problemas congénitos hasta iatrogénicos y es posible que la causa de la obstrucción no sea inmediatamente evidente. Más aun, en ocasiones es un dilema terapéutico establecer el diagnóstico de si la obstrucción está aún presente.

Asimismo, el tratamiento de la obstrucción de las vías superiores cubre un espectro desde los procedimientos relativamente no invasivos, como la colocación ureteroscópica de un tutor, hasta la cirugía compleja a cielo abierto que involucra la interposición de un segmento intestinal. Se requieren múltiples destrezas para el manejo experto de la obstrucción de las vías urinarias superiores. Más aun, la disponibilidad de múltiples opciones terapéuticas requiere el conocimiento de las indicaciones y de los riesgos de los distintos procedimientos.

Este capítulo proporciona una presentación del estado actual de las estrategias de manejo para los pacientes con obstrucción de las vías urinarias superiores. El capítulo está organizado, en general, sobre la base de la ubicación anatómica de los puntos de obstrucción. Se analizan la etiología, el diagnóstico diferencial, las indicaciones para la intervención y las opciones terapéuticas (que incluyen los abordajes endoscópico, laparoscópico y a cielo abierto).

OBSTRUCCIÓN DE LA UNIÓN PIELOURETERAL

El diagnóstico de "obstrucción de la unión pieloureteral" implica un deterioro de importancia funcional del transporte urinario desde la pelvis renal hasta el uréter. Aunque es probable que la mayoría de los casos sean de origen congénito, a veces el problema no es clínicamente aparente hasta mucho más tarde en la vida (Jacobs y col., 1979). Los trastornos adquiridos como enfermedad litiásica, estrechez posoperatoria o inflamatoria o neoplasias uroteliales también pueden presentarse clínicamente con síntomas o signos de obstrucción a nivel de la unión pieloureteral. Esta sección se limita de manera fundamental a un análisis del diagnóstico y el tratamiento de la obstrucción de la unión pieloureteral "congénita", aunque a veces estas técnicas son apropiadas para el manejo de algunos de los trastornos adquiridos.

Patogenia

La obstrucción congénita de la unión pieloureteral es muy a menudo resultado de una enfermedad intrínseca. Un defecto hallado con frecuencia es la presencia de un segmento aperistáltico del uréter, tal vez similar al hallado en el megauréter obstructivo primario. **En estos casos, los estudios histopatológicos muestran que la musculatura espiralada normalmente presente ha sido reemplazada por haces musculares longitudinales anormales o tejido fibroso** (Foote y col., 1970; Allen, 1970; Hanna y col., 1976; Gosling y Dixon, 1978). Esto conduce a la falta de desarrollo de una onda peristáltica normal para la propagación de orina desde la pelvis renal hasta el uréter. El reconocimiento de que este tipo de defecto segmentario a menudo es responsable de la obstrucción de la unión pieloureteral tiene suma importancia clínica porque estos uréteres pueden aparecer macroscópicamente normales en el momento de la cirugía y, de hecho, a menudo son calibrados hasta un Nº 14 Fr o mayor. Una causa intrínseca menos frecuente de obstrucción congénita de la unión pieloureteral es la estrechez ureteral verdadera. Estas estrecheces ureterales congénitas se encuentran más a menudo en la unión pieloureteral, aunque pueden localizarse en cualquier otro sitio a lo largo del uréter lumbar. Las anormalidades de la musculatura ureteral nuevamente están implicadas ya que la microscopia electrónica ha demostrado un depósito excesivo de colágeno en el sitio de la estrechez (Hanna y col., 1976).

La obstrucción intrínseca en la unión pieloureteral también puede ser resultado de torsiones o válvulas producidas por plegamientos internos de la mucosa y la musculatura ureteral (Maizels y Stephens, 1980). En estos casos la obstrucción puede hallarse en realidad a nivel del uréter más proximal. Este fenómeno sería resultado de la retención o la exageración de plieges congénitos hallados normalmente en el uréter de los fetos en desarrollo. En algunos de estos casos los defectos son sorteados por puentes de la adventicia ureteral. Macroscópicamente esto puede manifestarse como bandas o adherencias externas que parecen estar causando la obstrucción. De hecho, Johnston y col., en 1977, comunicaron que la lisis de adherencias externas puede restablecer a veces el flujo no obstruido sin una pieloplastia formal. Sin embargo, en la mayoría de los casos es probable que estas bandas o adherencias sean secundarias a un fenómeno asociado con obstrucción intrínseca, de modo que generalmente se justificaría una pieloplastia convencional. La presencia de estas torsiones, válvulas, bandas o adherencias también puede producir una angulación del uréter en el borde inferior de la pelvis renal de modo que, a medida que la pelvis se dilata hacia adelante y hacia abajo, la inserción del uréter se transporta más proximalmente. En estos casos la porción más declive de la pelvis es drenada en forma insuficiente y la aparente "inserción alta" del ostium ureteral es en realidad un fenómeno secundario (Kelalis, 1976). Sin embargo, al menos en algunos casos, es probable que la inserción alta propiamente dicha sea la lesión obstructiva primaria porque este fenómeno se encuentra más a menudo en presencia de una ectopia renal o de anomalías de fusión (Zincke y col., 1974; Das y Amar, 1984).

Persiste la controversia en relación con el papel potencial de los vasos "aberrantes" en la etiología de la obstrucción de la unión pieloureteral. Se han observado arterias que entran directamente en el polo inferior del riñón hasta en un tercio de los casos de obstrucción de la unión pieloureteral y esto representa una incidencia mayor que la hallada en la población normal. En esta circunstancia estos vasos del polo inferior han sido denominados a menudo "aberrantes". Sin embargo, estos vasos segmentarios, que pueden ser ramas de la arteria renal principal o nacer directamente de la aorta son, de hecho, variantes habitualmente normales (Stephens, 1982). En una minoría de pacientes estos vasos del polo inferior cruzan el uréter por detrás y, como tales, tienen en realidad un recorrido aberrante. En cualquier caso, según lo revisara Hanna en 1978, es poco probable que el vaso asociado aislado esté provocando la obstrucción primaria. Más bien, existiría una lesión intrínseca en la unión pieloureteral que produce dilatación y abalonamiento de la pelvis renal sobre el vaso polar. **Sin embargo, la presencia de vasos que cruzan puede tener importancia funcional, sobre todo en esta era de manejo endourológico menos invasivo** (Van Cangh y col., 1994).

Como mencionamos antes, la obstrucción de la unión pieloureteral también puede ser resultado de lesiones adquiridas. En los niños el reflujo vesicoureteral puede conducir a dilatación de las vías ulteriores con un alargamiento ulterior, tortuosidad y torsión del uréter. En algunos casos es posible que estos cambios solo imiten los hallagos radiológicos de la verdadera obstrucción de la unión pieloureteral. Sin embargo, la obstrucción de la unión pieloureteral verdadera puede coexistir definitivamente con reflujo vesicoureteral, aunque a veces es difícil determinar si las anomalías son simplemente coincidentes o si la obstrucción ureteral superior ha sido resultado del reflujo (Lebowitz y Johan, 1982). Otras causas adquiridas de obstrucción en la unión pielocalicinal incluyen tumores benignos como pólipos fibroepiteliales (Berger y col., 1982; Macksood y col., 1985), procesos malignos uroteliales, enfermedad litiásica y formación de cicatrices posinflamatorias o posoperatorias o isquemia. En el caso de estas enfermedades adquiridas las técnicas analizadas en esta sección pueden ser auxiliares útiles para el manejo de la obstrucción mientras el problema primario se trate también cuando sea apropiado.

Presentación del paciente y estudios diagnósticos

La obstrucción de la unión pieloureteral, aunque generalmente es resultado de un problema congénito, puede presentarse en cualquier momento desde la vida prenatal hasta la ancianidad. Clásicamente la presentación más frecuente en los neonatos y lactantes era el hallazgo de una masa lumbar palpable. Sin embargo, **el uso amplio actual de la ecografía materna ha conducido a un aumento espectacular de recién nacidos asintomáticos en los que se diagnostica hidronefrosis y en muchos de los cuales se encuentra con ulterioridad una obstrucción de la unión pieloureteral** (Bernstein y col., 1988;

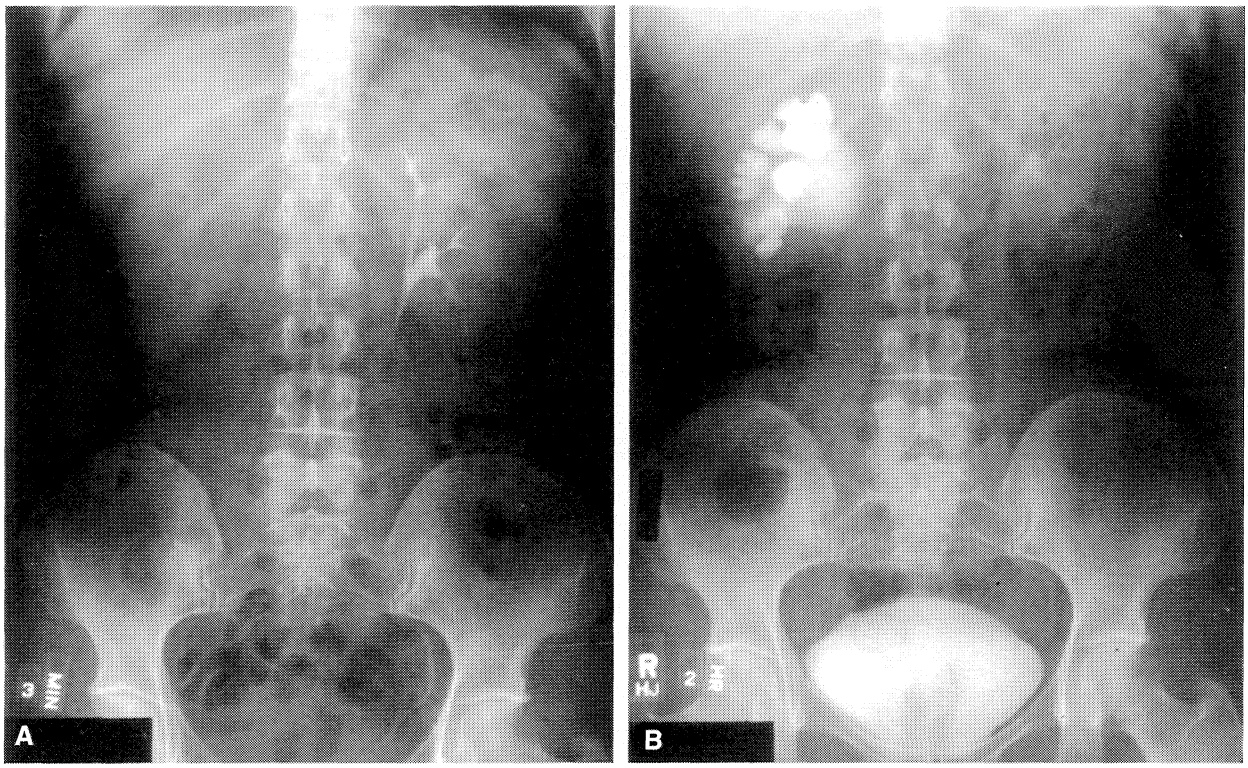


Fig. 13-1. Urograma intravenoso en mujer con dolor en el flanco derecho pone en evidencia un retardo de la función (**A**) y una hidronefrosis moderada del lado derecho hasta el nivel de la unión pieloureteral (**B**), compatible con una obstrucción pieloureteral.

Wolpert y col., 1989). También puede hallarse una cantidad relativamente pequeña de casos durante la evaluación de la uremia, la que puede ser resultado de una obstrucción bilateral en un riñón funcional o anatómicamente único. También es posible hallar de modo incidental la obstrucción de la unión pieloureteral durante los estudios con agentes de contraste realizados para evaluar anomalías no relacionadas, como una cardiopatía congénita (Roth y Gonzáles, 1983). En niños mayores y adultos el dolor abdominal o lumbar intermitente, a veces asociado con náuseas o vómitos, es un síntoma de presentación frecuente. La hematuria, espontánea o asociada con un traumatismo por otra parte relativamente menor, también puede ser un síntoma inicial. Los hallazgos de laboratorio de microhematuria, piuria o infección urinaria franca también podrían llevar a un paciente por otra parte asintomático a la atención de un urólogo. Pocas veces la hipertensión es un hallazgo de presentación (Riehle y Vaughan, 1981).

Los estudios radiológicos deben realizarse con el objetivo de determinar tanto el sitio anatómico como la importancia funcional de una obstrucción aparente. El urograma excretor sigue siendo un elemento fundamental del diagnóstico radiológico. Clásicamente, los hallazgos en el lado afectado incluyen una demora en la función asociada con un sistema pielocalicial dilatado (fig. 13-1). Cuando se visualiza el uréter, debe ser de calibre normal. **En algunos pacientes los síntomas pueden ser intermitentes y el urograma excretor entre los episodios dolorosos puede ser normal. En estos casos el estudio debe repetirse durante un episodio agudo cuando el paciente está sintomático** (Nesbit, 1956). **Como alternativa, una prueba de provocación con un urograma diurético puede permitir un diagnóstico preciso. El paciente debe ser bien hidratado y luego se realiza el estudio inyectando furosemida, 0,3 a 0,5 mg/kg, por vía intravenosa en el momento del urograma excretor** (Malek, 1983) (fig. 13-2).

La ecografía también ha desempeñado un papel importante en el diagnóstico; obviamente es un estudio diagnóstico inicial útil en cualquier circunstancia en la que la función renal global sea insuficiente para realizar el urograma excretor; también puede realizarse en todo paciente en el cual un urograma intravenoso inicial pone en evidencia la falta de visualización del sistema colector afectado para diferenciar la obstrucción ureteral de otras causas de falta de visualización. No obstante, en la actualidad se está realizando la TC en más pacientes en lugar de la ecografía y, de hecho, la TC es ahora la primera técnica de imágenes que se realiza generalmente en todo paciente que se presenta con dolor lumbar agudo (Fielding y col., 1997; Dalrymple y col., 1998; Vieweg y col., 1998) (fig. 13-3). Tanto la ecografía como la TC desempeñan también un papel para diferenciar las causas adquiridas de obstrucción como los cálculos radiolúcidos o los tumores uroteliales.

En los neonatos y los lactantes el diagnóstico de una obstrucción de la unión pieloureteral generalmente ha sido sugerido mediante la realización sistemática de una ecografía materna o mediante el hallazgo de una masa lumbar. En cualquiera de los casos la ecografía renal suele ser el primer estudio radiológico

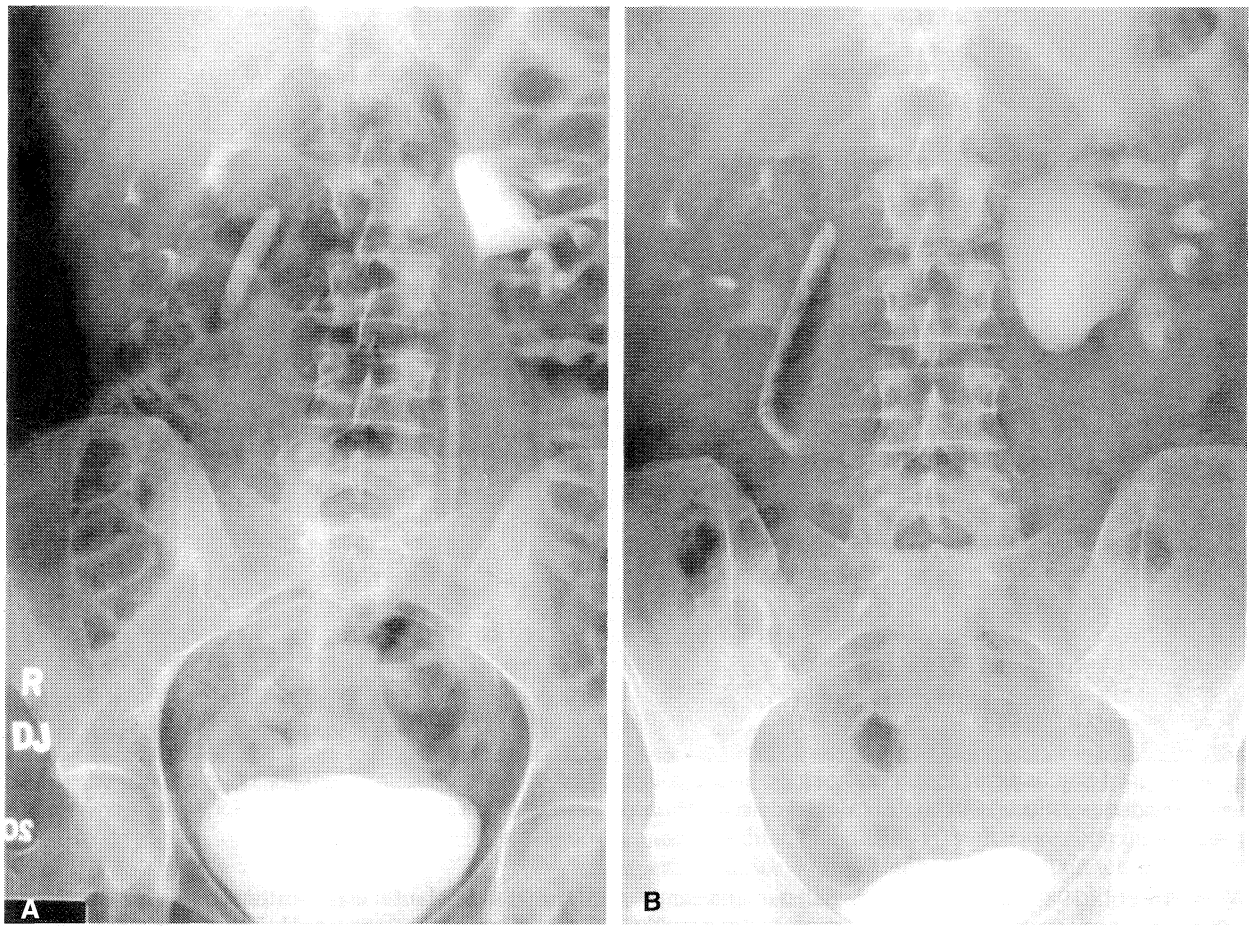


Fig. 13-2. A. Paciente con dolor intermitente en el flanco izquierdo que se sometió a un urograma excretor. Los cálices están bien demarcados bilateralmente sin indicios de obstrucción. Sin embargo, se observa una pelvis "con forma de caja" del lado izquierdo, que puede estar asociada con una obstrucción intermitente. **B.** Este urograma excretor del mismo paciente se realizó junto con la inyección de furosemida intravenosa, que mostró la obvia obstrucción pieloureteral izquierda. Con ulterioridad los síntomas del paciente se aliviaron mediante una pieloplastia izquierda.

realizado. En condiciones ideales, en esta circunstancia, la ecografía debe ser capaz de visualizar la dilatación del sistema colector, ayudar a diferenciar la obstrucción de la unión pieloureteral del riñón multiquístico y ayudar a determinar el nivel de la obstrucción. De hecho, la obstrucción de la unión pieloureteral y los riñones multiquísticos deben ser distinguibles en la mayoría de los casos mediante ecografía sola. Con la obstrucción de la unión pieloureteral se visualiza la pelvis como un área ecolúcida medial grande rodeada por estructuras ecolúcidas redondeadas más pequeñas que representan los cálices dilatados. A veces se verán los cálices dilatados conectándose la pelvis a través de los infundíbulos dilatados. En ocasiones se ve una corteza renal de aspecto sólido que rodea las áreas ecolúcidas o separa los cálices dilatados. Por el contrario, los quistes de los riñones multiquísticos se visualizan como áreas ecolúcidas de tamaño variado con una distribución aleatoria. Aunque los quistes pueden estar conectados, esto pocas veces se visualiza ecográficamente. Más aun, se observa poco tejido sólido y el que está presente tiene una distribución aleatoria entre los quistes. Pocas veces un quiste grande con localización central produce confusión con el diagnóstico (King y col., 1984a). En este caso debe realizarse una renografía nuclear. Específicamente un centellograma con Tc99-ácido dietilenetriaminopentaacético

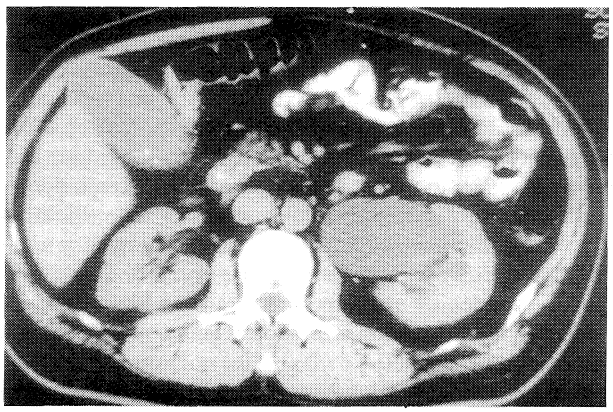


Fig. 13-3. TC sin contraste realizada como estudio radiológico inicial en un paciente que se presentó con dolor en el flanco izquierdo puso en evidencia una hidronefrosis en el nivel de la unión pieloureteral. No se visualizó ningún cálculo y se consideró el diagnóstico presuntivo de una obstrucción pieloureteral. Los estudios ulteriores probaron que éste era correcto.

(^{99m}Tc-DTPA) permite la diferenciación de estas dos entidades. Los riñones multiquísticos pocas veces muestran concentración de este isótopo. Cuando se observa captación, las áreas de tejido funcionante inicialmente se encuentran separadas y suelen ser mediales al volumen de la masa, la que por sí sola se mantiene como un área "fría". Por el contrario, los riñones neonatales con obstrucción de la unión pieloureteral generalmente muestran una buena concentración del isótopo. Además, aun con una obstrucción grave en la que solo queda un reborde cortical, se observará la captación del isótopo periféricamente en la corteza, lo que nuevamente ayuda a diferenciarlo del riñón multiquístico (King y col., 1984a). **Un centellograma nuclear también es útil para predecir la recuperabilidad de la función en los casos en los cuales el urograma excretor no ha mostrado la visualización. En este caso un centellograma con ^{99m}Tc-DTPA puede ayudar a predecir la recuperabilidad de la función porque esencialmente todos los riñones que funcionan en estos centellogramas mejorarán luego de aliviar la obstrucción** (King y col., 1983). Un centellograma con ^{99m}Tc-DTPA también será útil para diferenciar los sistemas dilatados y no obstruidos de aquellos con una obstrucción funcional al combinar el renograma con la inyección de furosemida, 0,5 mg/kg, para obtener un "renograma diurético". Este estudio permitirá cuantificar el grado de obstrucción y, en el caso de que los estudios convencionales sean dudosos, ayudará a diferenciar el nivel de la obstrucción (fig. 13-4). Roarke y Sandler (1998) revisaron en detalle el papel de la renografía diurética para evaluar la obstrucción de la unión pieloureteral.

En general el diagnóstico de obstrucción de la unión pieloureteral puede realizarse con alto grado de certeza sobre la base de la presentación clínica y los resultados de uno o más de los estudios relativamente no invasivos que acabamos de analizar. Sin embargo, la pielografía retrógrada desempeña un papel importante para confirmar el diagnóstico y mostrar el sitio y la naturaleza exacta de la obstrucción antes de la reparación. En la mayoría de los casos este estudio se realiza en el momento de la intervención quirúrgica planificada para evitar el riesgo de introducir una infección frente a la obstrucción. Sin embargo, la pielografía retrógrada está indicada de emergencia siempre que la obstrucción de la unión pieloureteral requiera una descompresión aguda, como en el caso de una infección o del compromiso de la función renal. En estos casos se puede intentar pasar un alambre guía de punta flexible o un alambre "deslizante" hidrófilo, seguido por un catéter ureteral de extremo abierto o un tutor ureteral para poder descomprimir el sistema y preparar mejor así al paciente para la reconstrucción en una fecha posterior.

En los casos en los cuales la manipulación retrógrada cistoscópica no ha sido satisfactoria o puede ser peligrosa, como en los neonatos o los lactantes de sexo masculino, una alternativa excelente es colocar una nefrostomía percutánea. Esto permite realizar estudios anterógrados que ayudarán a definir la naturaleza y el sitio anatómico exacto de la obstrucción; también permite descomprimir el sistema en casos de una infección asociada o de compromiso de la función renal y permite evaluar la recuperabilidad de la función renal después de la descompresión. Por último, **cuando quedan algunas dudas acerca de la importancia clínica de un sistema colector dilatado, la colocación percutánea de un tubo de nefrostomía permite el acceso para realizar estudios de presión de perfusión**. Como fuera descrito por primera vez por Whitaker en 1973 y modificado luego en 1978, la pelvis renal es perfundida a 10 cm^3/minuto con solución fisiológica. Como alternativa, puede utilizarse una solución de contraste radiológica diluida y el procedimiento puede realizarse bajo control radioscópico. Se controla la presión en la pelvis renal durante la infusión y luego se determina el gradiente de presión a través del área presunta de obstrucción. Durante la infusión la vejiga es drenada continuamente con un catéter permanente para evitar la transmisión de las presiones intravesicales. Una presión en la pelvis renal que varía hasta 12 a 15 cm de H_2O durante esta infusión sugiere un sistema no obstruido. Por el contrario, **las presiones por encima de 15 a 22 cm de H_2O son altamente sugestivas de una obstrucción funcional**. Las presiones entre estos extremos pueden no ser diagnósticas (O'Reilly, 1986).

Aunque los estudios de presión de perfusión a menudo proporcionan información útil en relación con la importancia funcional de una obstrucción aparente, al igual que cualquier otro estudio actualmente disponible para evaluar la obstrucción, a veces son imprecisos. Esta imprecisión puede ser resultado de variaciones en la anatomía y la distensibilidad de la pelvis renal (Koff y col., 1986) o variaciones posicionales (Ellis y col., 1995). Como tal, sigue existiendo un papel importante para el urólogo en el diagnóstico en la recolección de la presentación clínica y los resultados de todos los estudios diagnósticos realizados para recomendar en forma apropiada el momento oportuno y la naturaleza de cualquier intervención ulterior.

Indicaciones y opciones de intervención

Las indicaciones contemporáneas de intervención incluyen la presencia de síntomas asociados con la obstrucción, deterioro de la función renal global o deterioro progresivo de la función homolateral, desarrollo de cálculos o infección o, pocas veces, hipertensión causal. En estos casos el objetivo primario de la intervención es aliviar los síntomas y preservar o mejorar la función renal. En general esta intervención debe ser un procedimiento reconstructivo dirigido a restablecer el flujo urinario no obstruido. Esto es especialmente cierto en los neonatos, lactantes o niños en cuales es conveniente la reparación temprana porque estos pacientes tendrán la mejor posibilidad de una mejoría de la función renal después de aliviada la obstrucción (Bejjani y Belman, 1982; Roth y Gonzales, 1983; Wolpert y col., 1989). **Sin embargo, el momento adecuado para la reparación en los neonatos sigue siendo controversial** (DiSandro y Kogan, 1998; Koff, 1998, 2000; Hanna, 2000; Shokeir y Nijman, 2000), **sobre todo debido a la dificultad para definir los riñones que se encuentran verdaderamente en riesgo por una obstrucción funcional**. En un es-

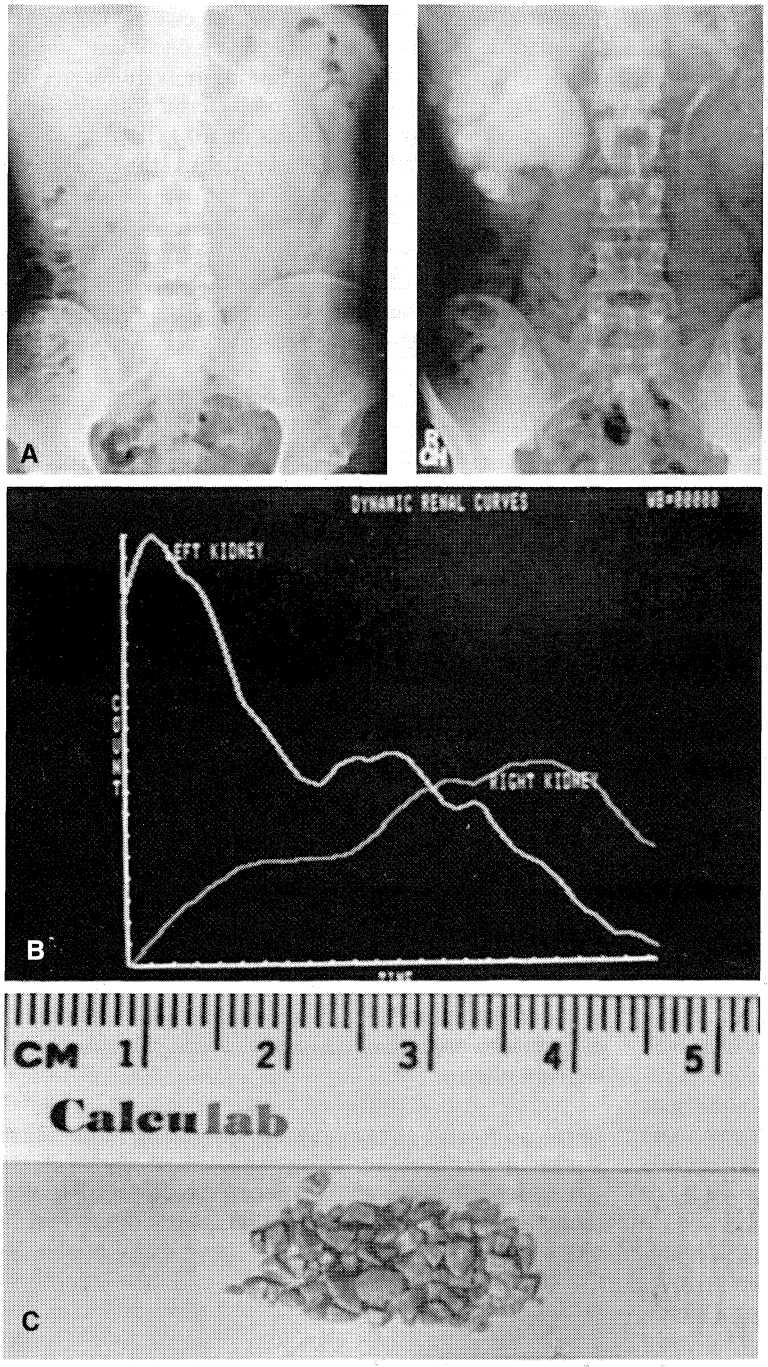


Fig. 13-4. A. El renograma diurético puede ayudar a diferenciar una dilatación del sistema colector de una obstrucción funcional. Este paciente se había sometido a una pieloplastia cuando era niño varios años antes. La radiografía preliminar actual muestra una calcificación ovoide de 1 cm en el área del polo inferior derecho. Después de inyectar el medio de contraste, aparece una dilatación obvia del sistema colector con un uréter de calibre normal. En este caso es de suma importancia diferenciar la dilatación residual de la obstrucción continua antes de recomendar el tratamiento definitivo. **B.** El renograma diurético pone en evidencia un desplazamiento hacia la derecha en la captación por parte del riñón derecho, seguido por una rápida caída del radionúclido después de la inyección de furosemida. Esto es compatible con una dilatación sin obstrucción. **C.** El paciente fue tratado ulteriormente con litotricia con ondas de choque. Se evacuaron múltiples fragmentos (que se observan aquí) sin dificultad y en el seguimiento al mes se encontraba asintomático y sin cálculos. La facilidad con la cual este paciente evacuó estos fragmentos avala el diagnóstico de dilatación residual sin obstrucción.

tudio prospectivo de 104 neonatos que tenían una hidronefrosis unilateral primaria en los que se sospechaba que la causa era una obstrucción de la unión pieloureteral, después de un seguimiento medio de 21 meses, solo 7 (7%) requirieron una pieloplastia para una obstrucción funcional, definida como una progresión de la hidronefrosis o una reducción del 10% en el índice de filtración glomerular diferencial en la ecografía seriada y la renografía diurética (Koff y Campbell, 1994). Todos los pacientes operados tuvieron un retorno de la función renal a los niveles predeterminados. Por lo tanto, dada la imprecisión asociada con los estudios diagnósticos contemporáneos utilizados para evaluar la obstrucción en este grupo etario y el bajo riesgo de desarrollar una lesión obstructiva, al menos algunos investigadores consideran que es seguro controlar con cuidado la hidronefrosis neonatal sin intervención quirúrgica. Obviamente **para el paciente de cualquier edad siempre está indicado un procedimiento reconstructivo en todo momento en que la función renal global se encuentra comprometida debido a la afectación de un riñón único o en la enfermedad bilateral** (Kumar y col., 1988).

Es posible que la obstrucción de la unión pieloureteral no sea aparente hasta la mediana edad o más adelante (Jacobs y col., 1979). **En ocasiones, cuando el paciente está asintomático y la importancia fisiológi-**

ca de la obstrucción parece indeterminada, puede ser apropiada una observación cuidadosa con estudios seriados de seguimiento. Sin embargo, la mayoría de los pacientes afectados, de hecho, pueden beneficiarse finalmente con una intervención reconstructiva (Jacobs y col., 1979; Clark y Malek, 1987; O'Reilly, 1989).

Cuando está indicada la intervención el procedimiento de elección generalmente era la reparación quirúrgica a cielo abierto de la unión pieloureteral, es decir, una pieloplastia. Sin embargo, los abordajes endourológicos y laparoscópicos menos invasivos han ganado un papel comprobado, a menudo como procedimiento inicial de elección, y actualmente hay disponibles resultados a largo plazo (Brannen y col., 1988; Motola y col., 1993a; Ketscher y col., 1995; Nadler y col., 1996; Cohen y col., 1996; Thomas y col., 1996; Tawfiek y col., 1998; Lechevallier y col., 1999; Nakada, 2000; Gerber y Kim, 2000). **Aunque las tasas de éxito con la mayor parte de estas técnicas alternativas no han probado ser comparables con las de la pieloplastia estándar a cielo abierto, se ha sugerido que los resultados pueden mejorar de manera significativa con una cuidadosa selección de los pacientes.** En un estudio prospectivo Van Cangh y col. (1994) lograron una tasa global de éxito para la endopielotomía del 73%. Sin embargo, estos investigadores observaron la presencia de vasos cruzados como un determinante importante del pronóstico (tasa de éxito del 42% en el contexto de un vaso cruzado contra un éxito del 86% sin un vaso cruzado). Más aun, cuando se aplicó una endopielotomía a pacientes con una "obstrucción de alto grado" la tasa de éxito fue solo del 60% en comparación con una tasa de éxito del 81% para los pacientes con una obstrucción de "bajo grado". Cuando se excluyeron del análisis los pacientes que tendían tanto un vaso cruzado como una obstrucción de alto grado la tasa de éxito mejoró hasta el 95%, lo que es comparable a la tasa de la pieloplastia a cielo abierto. Sin embargo, otros estudios han sugerido un papel menos importante de estos factores en relación con su impacto sobre un resultado satisfactorio (Gupta y col., 1997; Nakada y col., 1998; Danuser y col., 1998).

En la actualidad las indicaciones del manejo de la obstrucción de la unión pieloureteral a cielo abierto contra endourológico o laparoscópico siguen evolucionando y es apropiado analizar los riesgos y los beneficios de todas las opciones aplicables. Como tal, cada paciente debe ser aconsejado individualmente sobre la base de toda la información anatómica y funcional disponible antes de la operación. En este contexto la mayoría de los pacientes optarán por un abordaje mínimamente invasivo, aun con el conocimiento de que puede requerirse una intervención secundaria. **Sin embargo, para la obstrucción de la unión pieloureteral "secundaria" preferimos recomendar un abordaje a cielo abierto o laparoscópico para todo paciente que no ha respondido al manejo endourológico primario y un abordaje endourológico para los pacientes que no han respondido a la reparación a cielo abierto o laparoscópica. Se comunicaron los resultados del manejo endourológico en este contexto que fueron aceptables** (Jabbour y col., 1998).

Pocas veces la nefrectomía es el procedimiento de elección. Las indicaciones para este abordaje ablativo como tratamiento primario incluyen la falta de función de la unidad renal afectada tanto en los estudios radiológicos como con radionúclidos. En estos casos por lo general se realiza una ecografía o una TC que muestra solo una cáscara delgada de parénquima remanente. Si el potencial de la recuperación de la función aún no está claro, puede colocarse un tutor interno o una nefrostomía percutánea para el alivio transitorio de la obstrucción y se repiten ulteriormente los estudios de la función renal. También es posible considerar la nefrectomía en los pacientes en quienes la obstrucción ha conducido a una enfermedad litiásica extensa con infección crónica y pérdida importante de función frente a un riñón contralateral normal. También se elige en ocasiones la extirpación del riñón sobre su reconstrucción en los pacientes en los cuales ya han fracasado intentos repetidos de reparación y en los cuales, por lo tanto, una nueva intervención sería extremadamente complicada. Sin embargo, nuevamente esta opción solo debe considerarse cuando el riñón contralateral es esencialmente normal. Por último, cuando la expectativa de vida del paciente es extremadamente limitada debido a su edad avanzada o a problemas médicos asociados importantes la nefrectomía puede ser la mejor opción, pero nuevamente siempre que el riñón contralateral sea normal.

Opciones de intervención: manejo endourológico

La intervención quirúrgica a cielo abierto para la obstrucción de la unión pieloureteral proporciona una unión pieloureteral ampliamente permeable, en posición declive y en forma de embudo. Si bien el procedimiento ha resistido la prueba del tiempo y ofrece una tasa de éxito que excede el 95%, existen actualmente varias alternativas menos invasivas para la reconstrucción quirúrgica estándar. **Las ventajas de todos estos enfoques más nuevos incluyen un tiempo de estadía hospitalaria y de recuperación posoperatoria significativamente reducido. Sin embargo, para muchos de estos procedimientos la tasa de éxito no se aproxima a la de la pieloplastia a cielo abierto convencional. Además, aunque la operación quirúrgica a cielo abierto puede aplicarse a casi cualquier variación anatómica de obstrucción de la unión pieloureteral, al considerar cualquiera de estas alternativas menos invasivas se debe tener en cuenta la anatomía individual que incluye el grado de hidronefrosis, la función renal global y homolateral y, en algunos casos, la presencia de vasos cruzados o cálculos acompañantes, sin limitarse a ellos.**

El manejo endourológico de la obstrucción de la unión pieloureteral fue introducido por Ramsay y col. en 1984 como una "pielólisis percutánea" y luego fue popularizado en los Estados Unidos por Badlani y col. (1986), quienes acuñaron el término "endopielotomía". **Aunque se han descrito varios matices de la técnica** (Korth y col., 1988; Van Cangh y col., 1989; Ono y col., 1992), **el concepto básico es constante e implica una incisión de todo el espesor a través del uréter proximal obstructivo,**

desde la luz ureteral hasta la grasa peripelviana y periureteral. Se coloca un tutor en el nivel de la incisión la cual se deja cicatrizar, y está basado en el trabajo original de Davis en 1943, quien utilizó una "ureterotomía intubada" en el curso de un procedimiento quirúrgico a cielo abierto para la obstrucción de la unión pieloureteral. Con ulterioridad se desarrollaron técnicas alternativas que implicaron el abordaje retrógrado de la unión pieloureteral. Las técnicas retrógradas más utilizadas en la actualidad que tienen eficacia documentada equivalente al abordaje percutáneo incluyen un balón cortante con "alambre caliente", que efectúa una incisión de la unión pieloureteral bajo control radioscópico, y un abordaje ureteroscópico en el cual se efectúa una incisión de la unión pieloureteral utilizando control visual directo.

Endopielotomía percutánea

Indicaciones y contraindicaciones

Como se revisó antes, las indicaciones de intervención en todo paciente con obstrucción de la unión pieloureteral incluyen la presencia de síntomas, deterioro progresivo o global de la función renal, desarrollo de cálculos o infección en las vías superiores o, pocas veces, hipertensión causal. En principio se ofreció un abordaje percutáneo para el manejo definitivo de la obstrucción de la unión pieloureteral solo a los pacientes que se sometían a una extirpación percutánea de cálculos concomitantes o a los que no habían respondido previamente a la pieloplastia a cielo abierto. Sin embargo, los resultados alentadores obtenidos en esas circunstancias condujeron finalmente a muchos centros a ofrecer una endopielotomía percutánea como tratamiento primario de casi cualquier paciente con una obstrucción de la unión pieloureteral. Aun ahora, al disponer de varias opciones mínimamente invasivas alternativas, por lo general un abordaje percutáneo es el más apropiado para los pacientes con cálculos pielocalicinales concomitantes, los cuales pueden manejarse en forma simultánea.

Las contraindicaciones de una endopielotomía percutánea son similares a las contraindicaciones de cualquier abordaje endourológico e incluyen un segmento largo (> 2 cm) de obstrucción, una infección activa o una coagulopatía no tratada. Aunque el impacto de los vasos cruzados es controversial, en nuestra opinión la presencia de esos vasos no constituye por sí sola una contraindicación para la endopielotomía. Sin embargo, en ocasiones se identifica una maraña importante de vasos que cruzan la unión pieloureteral y, cuando está presente, por lo general torna infructuoso cualquier abordaje endourológico. Cuando esta maraña está sugerida por la pielografía intravenosa o retrógrada (fig. 13-5), puede comprobarse confiablemente utilizando la TC helicoidal tridimensional (Kumon y col., 1997).

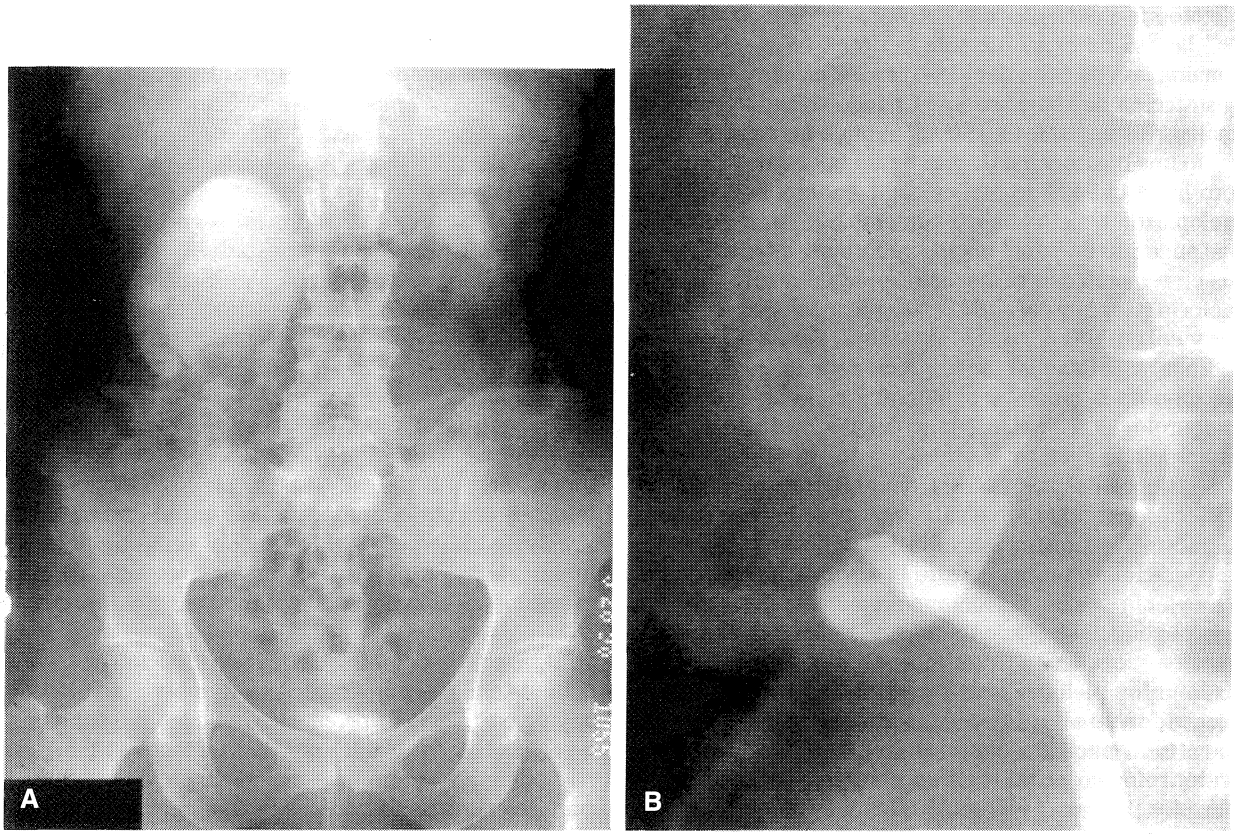


Fig. 13-5. A. En esta mujer con dolor en el flanco derecho el urograma excretor pone en evidencia una aparente obstrucción pieloureteral derecha. **B.** El estudio retrógrado sugiere una maraña en la unión pieloureteral a causa de los vasos cruzados. Esto fue comprobado ulteriormente con la angiografía por TC tridimensional.

Preparación del paciente

Los pacientes en los que se realiza una endopielotomía percutánea deben ser sometidos a una evaluación y una preparación preoperatorias como si fueran sometidos a una intervención quirúrgica a cielo abierto y esto incluye la investigación de cualquier enfermedad asociada que pueda aumentar el riesgo de la anestesia. Toda infección urinaria debe tratarse y debe asegurarse una orina estéril en el momento de la intervención definitiva. Si la infección del tracto urinario no puede eliminarse debido a la obstrucción, debe lograrse la esterilización utilizando un tutor interno o un drenaje percutáneo solo. Se debe asesorar al paciente acerca de los riesgos y beneficios del procedimiento, entre ellos el hecho de que la tasa de éxito de cualquier abordaje endourológico, incluida la endopielotomía percutánea, será inferior que la de la intervención quirúrgica convencional a cielo abierto. Los pacientes también deben saber que la hemorragia que requiere transfusión es un riesgo pequeño aunque real del procedimiento y como tal, realizamos un "tipo y compatibilización" de sangre como parte de nuestro protocolo para este procedimiento.

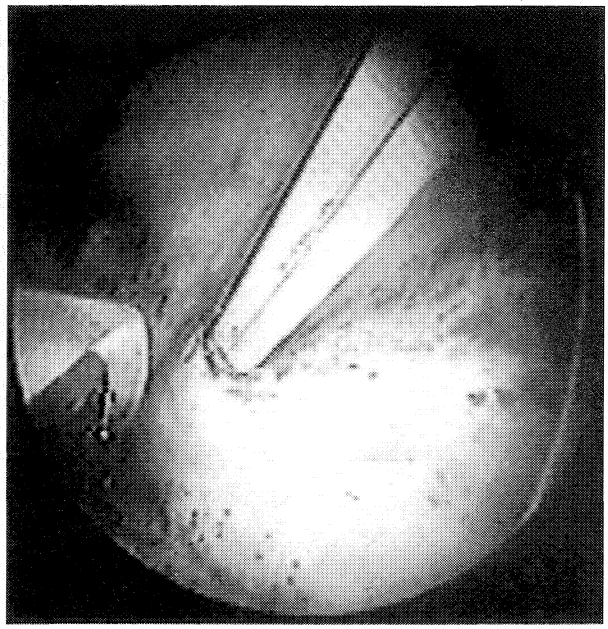


Fig. 13-6. Vista nefroscópica percutánea de endopielotomía con "bisturí frío". La línea de incisión se delimita mediante dos alambres guía, que se han pasado a través de la unión pieloureteral de forma anterógrada.

Técnica

No es posible realizar una endopielotomía sin peligro por cualquier vía hasta que se establezca el acceso a través de la unión pieloureteral. Esto es factible en forma retrógrada por vía cistoscópica o en forma anterógrada por vía percutánea. Para el acceso retrógrado casi siempre puede atravesarse la unión pieloureteral utilizando un alambre hidrófilo a través de un catéter de extremo abierto. Una vez que se coloca con éxito el alambre hidrófilo en el sistema pielocalicial, se hace avanzar el catéter de extremo abierto sobre él en la pelvis renal. Entonces, se puede extraer el alambre de modo que pueda inyectarse el material de contraste a través del catéter de extremo abierto para guiar el acceso percutáneo ulterior.

Con el paciente en posición de decúbito ventral se elige el sitio para el acceso percutáneo que permitirá un fácil acceso a la unión pieloureteral utilizando una instrumentación rígida. Por lo general se elige un cáliz posteromedial o superolateral, aunque en ocasiones puede utilizarse un cáliz inferolateral. Una vez que el trayecto está dilatado y se realiza la nefroscopia puede pasarse nuevamente un alambre de forma retrógrada a través del catéter de extremo abierto y se lo toma desde arriba, de modo que se establece un acceso completo, desde la uretra hasta la nefrostomía. Como alternativa, puede intubarse la unión pieloureteral de forma anterógrada cuando se establece por primera vez el trayecto con control radioscópico. En todos los casos tan pronto como se obtiene el acceso con un alambre, se utiliza un catéter introductor para pasar un segundo alambre como "alambre de seguridad", de modo que ya están colocados el alambre operativo y un alambre de seguridad. En este punto está completo el acceso percutáneo y puede realizarse la endopielotomía.

En las descripciones originales de la técnica tanto del Institute of Urology en Londres (Ramsay y col., 1984) como de Long Island Jewish Hospital en Nueva York (Badlani y col., 1986), se realizó la endopielotomía usando un bisturí frío bajo visión directa. Con uno o preferentemente dos alambres colocados a través de la unión pieloureteral se utiliza un "endopielótomo" de visión directa. Este bisturí con forma de gancho se utiliza para incidir completamente la unión pieloureteral en todo su espesor, desde la luz ureteral hacia afuera hasta la grasa periureteral y la grasa peripiélica. La incisión se extiende por varios milímetros en el uréter normal (fig. 13-6). Mientras algunos autores (Sampaio, 1998) sugieren que la incisión siempre debe realizarse en forma lateral, de hecho el uréter se puede estar insertando en la pelvis renal en la pared anterior o posterior (fig. 13-7). En estos casos la incisión debe "marsupializar" el uréter proximal en la pelvis renal, de modo que puede requerirse una incisión anterior o una posterior. Cuando se realizan estas incisiones bajo visión directa puede visualizarse directamente cualquier vaso que cruce y evitarlo.

Una vez completada la incisión se coloca un tutor. Puede utilizarse un tutor de endopielotomía N° 14/7 Fr que se introduce de forma anterógrada con el extremo de mayor diámetro ubicado a través de la unión pieloureteral. En algunos casos, especialmente cuando no se ha colocado otro tutor previo, el pasaje de este tutor de gran calibre puede ser difícil. En esos casos puede utilizarse un tutor de endopielotomía N° 10/7 Fr o incluso un tutor interno N° 8 Fr estándar sin comprometer el resultado final. Una vez determinado mediante radioscopia la posición correcta del tutor se extrae cualquier alambre de seguridad que haya quedado.

Si bien se ha comunicado una endopielotomía percutánea "sin tubo" (Bellman y col., 1997), preferimos dejar un tubo de nefrostomía permanente durante 24 a 48 ho-

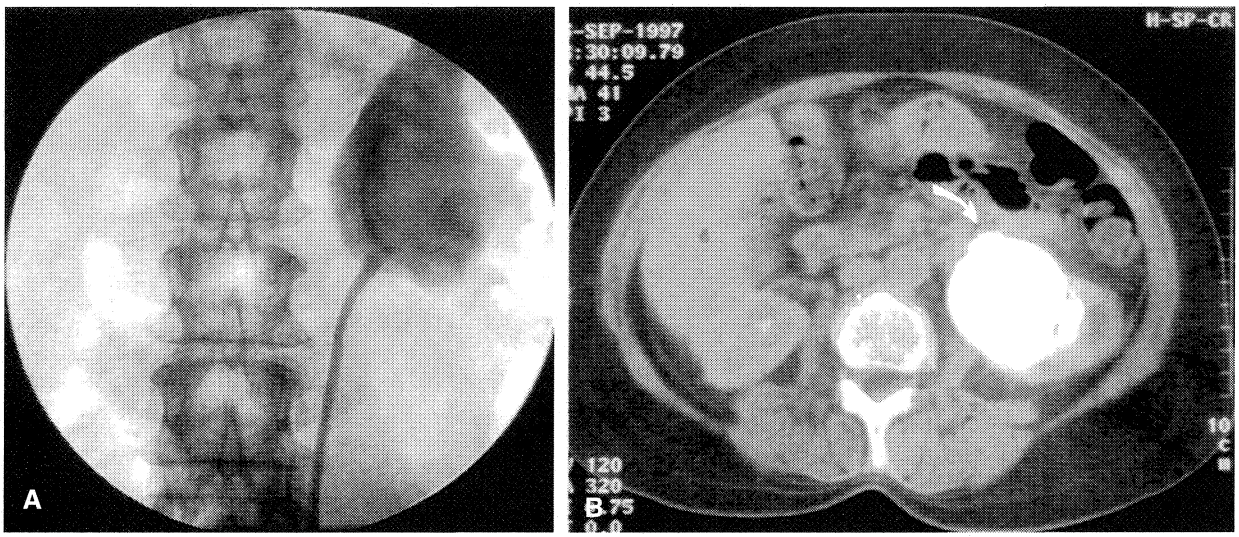


Fig. 13-7. A. El estudio retrógrado de este paciente con una obstrucción de la unión pieloureteral izquierda revela una "inserción alta" del uréter izquierdo. **B.** La TC de este mismo paciente pone en evidencia el uréter que se inserta sobre la cara anatómicamente anterior de la pelvis renal. Se debe realizar una incisión para marsupialización en dirección posterior verdadera desde el uréter hacia la pelvis renal.

ras, momento en el cual se realiza un nefrotomograma para asegurar la posición correcta de un tutor permeable. Entonces puede retirarse el tubo de nefrostomía, con un breve ensayo de pinzamiento o sin él.

Durante varios años hemos realizado una modificación de la endopielotomía percutánea utilizando una técnica de "tutor primero/bisturí caliente" (Savage y Streem, 2000). Nuevamente se establece el acceso percutáneo. Un alambre atraviesa la unión pieloureteral y pasa hacia adelante a través de la unión ureterovesical hacia la vejiga. En este punto hemos observado que es ventajoso hacer pasar un tutor antes de realizar la verdadera incisión de la endopielotomía. El propósito de esto es doble. Primero, tener el tutor colocado al inicio del procedimiento evita la preocupación acerca de una avulsión de la unión pieloureteral durante la colocación de un tutor después de que ya se ha realizado la incisión. Segundo, hemos observado que la colocación del tutor antes de la incisión sirve para definir mejor la unión pieloureteral propiamente dicha y permitir así una incisión más precisa. Entonces se observa a menudo que la unión pieloureteral y el uréter proximal protruyen en la pelvis renal, de modo que la endopielotomía ulterior es equivalente a una meatotomía ureteral en la unión ureterovesical (fig. 13-8A).

Con el tutor colocado, se utiliza un electrodo de Bugbee con punta en bellota o, como alternativa, un bisturí de Collins montado sobre un resectoscopio Nº 24 Fr, con una corriente pura de corte para marsupializar el uréter proximal en la pelvis renal. En el caso de una inserción alta la incisión a menudo puede extenderse a lo largo hasta la porción declive de la pelvis renal bajo visión directa, salteando la brecha entre la pared lateral del uréter y la pared medial de la pelvis, a través de la grasa periureteral y peripiélica (véase fig. 13-8B). Cuando se utiliza un electrodo para la incisión, el tutor propiamente dicho aislará el resto del uréter de la lesión por calor. Sin embargo, debe tomarse la precaución de que el alambre de seguridad esté aislado, que de otro modo puede transmitir la corriente si es tocado por un electrodo activo. Una vez completada la incisión, el tutor ya está colocado y el procedimiento está esencialmente hecho. A continuación se instituye un drenaje con tubo de nefrostomía durante 24 a 48 horas.

Nefrolitotomía/endopielotomía percutánea simultánea

El manejo percutáneo es ideal cuando la obstrucción de la unión pieloureteral se asocia con enfermedad litiásica de las vías superiores porque los cálculos pueden manejarse de forma simultánea. En estos casos se establece nuevamente el acceso percutáneo con un alambre a través de la unión pieloureteral. El cálculo debe extraerse antes de la endopielotomía, de modo que no migren fragmentos de éste al tejido peripieloureteral, como puede suceder si se realiza primero la endopielotomía. De otro modo, puede producirse una obstrucción localizada debido a fibrosis o formación de granulomas (Giddens y col., 2000; Streem, 2000).

Cuidados posoperatorios

Se recomienda evitar la actividad extenuante durante 8 a 10 días después del procedimiento. El momento óptimo para el retiro del tutor posendopielotomía no se ha determinado todavía, aunque 4 semanas parecen suficientes. Aunque no se ha probado la necesidad de antibióticos profilácticos mientras el tutor esté colocado, nuestra práctica es utilizar una dosis supresora diaria. Una vez retirado el tutor se hace volver al paciente 1 mes más tarde para el seguimiento clínico y la evaluación radiológica. Esto generalmente incluye una pielografía intravenosa con un renograma diurético o sin él. Si el paciente se mantiene asintomático y el grado de calicectasia está disminuido desde los estudios preoperatorios, o el $T_{1/2}$ de un renograma diurético se encuentra en el rango de no obs-

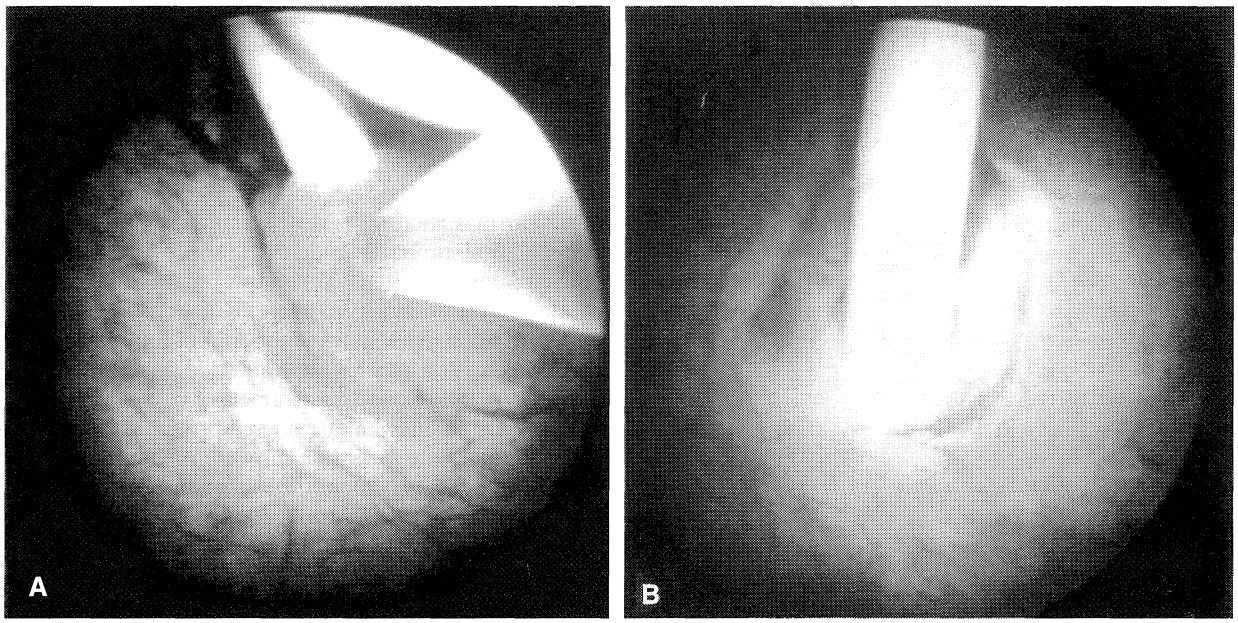


Fig. 13-8. A. Vista nefroscópica percutánea en un paciente con una obstrucción de la unión pieloureteral asociada con una inserción alta. Se ha pasado un tutor al comienzo del procedimiento y se delimita claramente la línea correcta para una incisión para marsupialización que se está por realizar con un electrodo de Bugbee con punta en bellota. **B.** Se ha completado una incisión de endopielotomía y se ha reducido eficazmente la inserción ureteral alta hasta una declive.

trucción, se realiza una nueva evaluación a los 6 meses y luego a intervalos de 12 meses como mínimo durante 2 a 3 años.

Resultados

Los resultados inmediatos y a largo plazo de la endopielotomía percutánea actualmente están bien establecidos. Indudablemente, la endopielotomía percutánea se compara favorablemente con la pieloplastia quirúrgica a cielo abierto en términos de dolor posoperatorio, duración de la estadía hospitalaria y retorno a las actividades previas a la hospitalización (Brooks y col., 1995; Karlin y col., 1988). Sin embargo, aunque estos resultados son importantes, el objetivo de toda intervención para una obstrucción de la unión pieloureteral debe ser el alivio de la obstrucción, determinado por el alivio de los síntomas y la estabilización de la función homolateral, si no la mejoría. Gerber y Lyon revisaron, en 1994, el resultado de la endopielotomía percutánea en 672 pacientes comunicados de 12 centros y observaron una tasa de éxito que varió desde el 57 al 100% (media, 73,5%) en el seguimiento que varió desde 2 hasta 96 meses. En la actualidad se están comunicando tasas de éxito que se aproximan al 85 al 90%, con poca diferencia en el resultado observada en los pacientes que se someten al procedimiento para una obstrucción de la unión pieloureteral primaria contra secundaria (Motola y col., 1993a; Kletscher y col., 1995; Shalhav y col., 1998).

Cuando la endopielotomía percutánea fracasa, existen varias opciones que incluyen una endopielotomía retrógrada, repetir la endopielotomía percutánea o la intervención quirúrgica laparoscópica o a cielo abierto. Aunque se puede ofrecer repetir la endopielotomía, indudablemente los resultados en este caso estarán comprometidos en comparación con los de un procedimiento primario. Como tal, **la intervención quirúrgica a cielo abierto o laparoscópica se ofrece en general a todo paciente que no ha respondido al abordaje endourológico. En este contexto los resultados de la intervención estándar no estarán comprometidos y deben exceder del 95%** (Motola y col., 1993b; Gupta y col., 1997).

Complicaciones

Las complicaciones asociadas con la endopielotomía percutánea son análogas a las asociadas con la nefrolitotomía percutánea (Weiss y col., 1988; Badlani y col., 1988; Cassis y col., 1991; Malden y col., 1992; Bellman, 1996) y la hemorragia es un riesgo de cualquier procedimiento percutáneo, incluida la endopielotomía. Sin embargo, dado que en los pacientes con una obstrucción de la unión pieloureteral el parénquima renal generalmente es más delgado que el de un riñón normal, y dado que el sistema colector está dilatado, este riesgo parece ser inferior al de la población general de pacientes litiásicos sometidos a manipulación percutánea. **El tratamiento de la hemorragia en este contexto debe ser conservador en principio e incluye reposo en cama, hidratación y transfusión según necesidad.** El tubo de nefrostomía no debe ser irrigado durante el período agudo. En cambio, es preferible permitir que el sistema pielocalicinal tapone la hemorragia. **Cuando el sangrado continuo no responde a estas medidas conservadoras, el paso siguiente es la embolización angiográfica selectiva. Ésta casi siempre es exitosa y evita la necesidad de cualquier "exploración" quirúrgica a cielo abierto que puede conducir a una nefrectomía.**

La infección es un riesgo de cualquier manipulación de las vías urinarias, incluida la endopielotomía percutá-

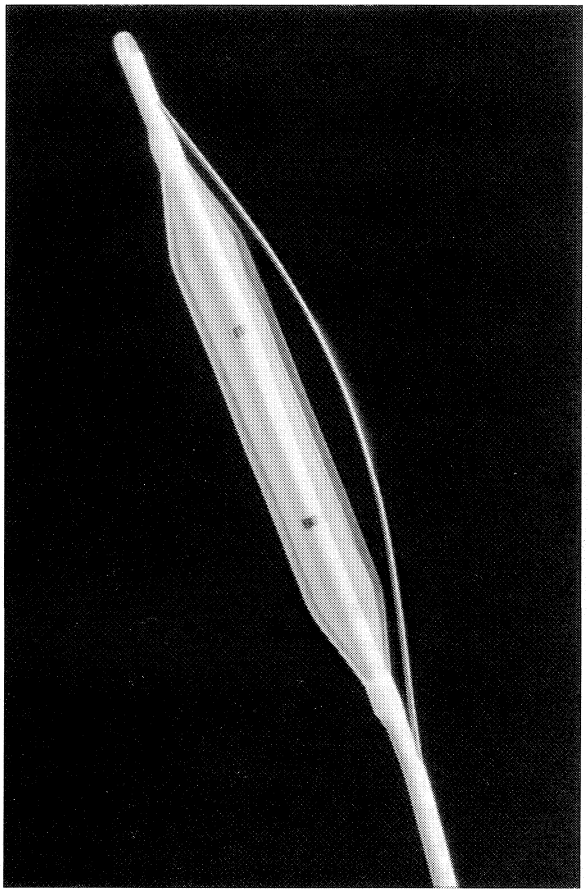


Fig. 13-9. Balón con alambre-cauterio (Acucise®). (Cortesía de Applied Medical, Laguna, Calif.)

nea, y deben realizarse todos los intentos posibles para esterilizar las vías urinarias antes del procedimiento. Aunque no se ha probado el papel de los antibióticos profilácticos al inicio del procedimiento en el caso de una orina estéril, preferimos utilizar una cefalosporina de segunda generación "al llamar" al paciente para el procedimiento y dos dosis ulteriores. También puede considerarse el uso de antibióticos profilácticos mientras el tutor de la endopielotomía esté colocado durante el mes que sigue al procedimiento, sobre todo en las mujeres que son más propensas a la bacteriuria.

La obstrucción persistente es inusual en el período posoperatorio temprano debido al tutor interno. No obstante, en ocasiones el tutor puede obstruirse por coágulos de sangre y un drenaje de nefrostomía continuo durante unos días más casi siempre permite resolver el problema de manera espontánea después de la lisis espontánea de cualquier coágulo. En raros casos cuando persiste la obstrucción del tutor, éste puede ser cambiado sobre un alambre de forma anterógrada o retrógrada, tomando precauciones de no perder el acceso a través de la unión pieloureteral.

Endopielotomía mediante "catéter balón con alambre cauterio"

El empleo del balón con alambre cauterio para el manejo de la obstrucción de la unión pieloureteral fue informado por vez primera en una serie clínica por Chandhoke y col. en 1993(b). El dispositivo original incluía como sus elementos esenciales un catéter N° 7 Fr sobre el cual fue montado un balón de 8 mm con un alambre cortante electroquirúrgico de 2,8 cm de longitud y 150 μ de ancho (fig. 13-9). Desde entonces se ha "reducido el tamaño" tanto del catéter como del balón para que se pueda pasar de modo más fácil y fiable el dispositivo en un uréter "virgen" (que no ha recibido un tutor previo). El empleo de este dispositivo ganó la rápida aceptación de muchos médicos porque solo se requiere para su uso técnicas citoscópicas convencionales y una radioscopia de tiempo real. Más aun, la técnica se domina fácilmente con una "curva de aprendizaje" relativamente corta y los resultados son aceptables, aunque no se aproximan a los de la pieloplastia a cielo abierto. El procedimiento se sigue utilizando, aunque en este momento con menos entusiasmo en la mayoría de los centros, ya que los adelantos en la tecnología endoscópica han permitido realizar una endopielotomía retrógrada bajo visualización directa utilizando abordajes ureteroscópicos.

Indicaciones y contraindicaciones

Al igual que en el caso del procedimiento reconstructivo sobre la unión pieloureteral las indicaciones de intervención incluyen síntomas asociados, deterioro progresivo o global de la función renal, desarrollo de una infección urinaria o, pocas veces, hipertensión causal. Como en el caso de cualquier procedimiento endourológico, las contraindicaciones de esta técnica incluyen un uréter obstruido particularmente largo, es decir, por lo general de más de 2 cm. Una contraindicación más específica de este procedimiento particular es la presencia asociada de cálculos en las vías urinarias superiores porque este abordaje no permite su manejo simultáneo. Un área de controversia continua en relación con las contraindicaciones de este abordaje es la presencia potencial de vasos cruzados. Dado que el procedimiento es guiado por radioscopia estos vasos pueden aumentar el riesgo de hemorragia después de la activación del balón con alambre cauterio. Como tal, algunos autores recomiendan realizar estudios por imágenes preoperatorios para estos vasos con técnicas relativamente no invasivas como la TC y la angiografía por TC tridimensional (fig. 13-10) (Streem y Geisinger, 1995; Quillin y col., 1996; Herts y col., 1999). **Sin embargo, otros autores sugieren que el riesgo de hemorragia es despreciable mientras la incisión se realice en una posición lateral verdadera o anatómicamente posterolateral porque los vasos que cruzan en esa región son extremadamente inusuales** (Nakada y col., 1998; Nakada, 2000).

Técnica

En su forma original por lo general la endopielotomía con balón con alambre cauterio requería por lo menos un período breve de colocación de un tutor ureteral interno para permitir una dilatación ureteral pasiva. Sin embargo, el catéter con balón con alambre cauterio de "bajo perfil"

más nuevo por lo general puede pasarse en un uréter "virgen". El procedimiento comienza con una pielografía retrógrada bajo control radioscópico y se recomiendan generalmente las imágenes con brazo en C que permiten obtener fácilmente vistas oblicuas. Durante el estudio retrógrado se define completamente la anatomía en la unión pieloureteral. Durante este período a menudo queda claro si la inserción del uréter sobre la unión pieloureteral es anterior, posterior o incluso lateral, de modo que se requerirá una verdadera incisión de marsupialización en una dirección distinta de la lateral verdadera o posterolateral (fig. 13-11A).

En este punto se pasa un alambre guía no conductor relativamente rígido en forma retrógrada a través de la unión pieloureteral y se enrolla en el sistema pielocalicinal (véase fig. 13-11B). A continuación se introduce el catéter balón con alambre cauterio con el alambre cortante colocado en la dirección planificada finalmente para la incisión. La orientación correcta del alambre cortante es importante durante el pasaje inicial porque casi siempre es imposible rotar el dispositivo una vez que se está colocado a través de la unión pieloureteral.

Si se ha llenado la pelvis renal con material de contraste, éste puede ser drenado a través del catéter balón con alambre cauterio y reemplazado por material de contraste diluido, de modo que pueda activarse ulteriormente el alambre cortante. De otro modo, el medio de contraste actuará como una solución electrolítica. En este punto se insufla parcialmente el balón de bajo perfil de 3 mL. En general se visualizará una cintura que asegura la correcta colocación a través de la unión pieloureteral. También debe utilizarse la radioscopia con brazo en C para asegurarse que el alambre cortante esté ubicado correctamente.

El paciente está conectado a tierra y se realiza entonces la incisión mediante el electrocauterio con el alambre caliente. El balón de bajo perfil se llena con otros 1 o 2 cm de medio de contraste diluido a medida que se aplican 60 a 70 W de corriente de corte al alambre del balón con cauterio durante 2 a 3 segundos. Durante este período debe observarse si se resuelve la cintura (véase fig. 13-11C). En caso contrario, el procedimiento se repite una vez más, aunque debe evitarse la activación adicional.

En general se mantiene insuflado el balón durante algunos minutos. Durante la desinflación a menudo puede observarse la extravasación del agente de contraste en la unión pieloureteral. En caso contrario el dispositivo puede ser extraído hasta el uréter, manteniendo colocado el alambre central a través de la unión pieloureteral, bien enrollado en el sistema pielocalicinal, y se inyecta nuevamente medio de contraste para asegurarse si existe extravasación. En caso de no observarse se puede considerar la realización de una ureteroscopia para asegurarse de que se ha realizado una incisión suficiente.

Ahora se retira completamente el catéter con balón con alambre cauterio y sigue colocado un alambre a través de la unión pieloureteral. Se debe colocar un tutor en el uréter para completar el procedimiento. En los pacientes que tuvieron antes un tutor colocado preferimos utilizar uno Nº 10/7 Fr de endopielotomía, que debe pasarse fácilmente de forma retrógrada. En los uréteres que nunca tuvieron un tutor colocado puede intentarse la colocación de un tutor de endopielotomía Nº 10/7 Fr, aunque cuando no pasa fácilmente, se utiliza un tutor interno Nº 8 Fr estándar. Se deja colocado un catéter Foley durante 24 a 48 horas para minimizar los efectos del reflujo que asciende por el tutor, con posible extravasación en la unión pieloureteral.

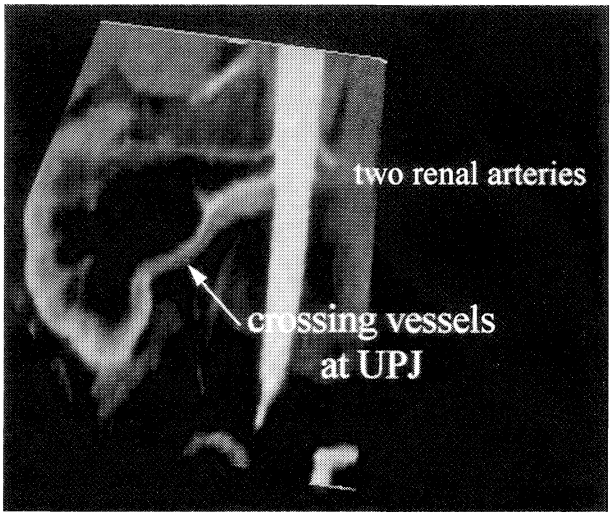


Fig. 13-10. La angiografía por TC tridimensional identifica claramente una arteria en el polo inferior accesorio que cruza en el nivel de la unión pieloureteral. *Two renal arteries,* dos arterias renales; *crossing vessels at UPJ,* vasos cruzados en la unión pieloureteral.

Cuidados posoperatorios

En la mayoría de los centros el paciente es observado en un área quirúrgica ambulatoria durante 12 a 24 horas y se retira el catéter Foley la mañana posterior al procedimiento si la orina se ha aclarado macroscópicamente. Aunque todavía no se ha comprobado el valor de los antibióticos profilácticos en este contexto específico, preferimos utilizar una dosis supresiva diaria. Todavía no se ha probado el momento óptimo para retirar el tutor, aunque es bastante común que sea luego de 1 mes. En consecuencia el paciente es controlado 1 mes después de la endopielotomía para la extracción endoscópica del tutor en el consultorio. Por lo general el seguimiento comprende una evaluación 1 mes más tarde en el consultorio que incluye un urograma excretor con renografía diurética o sin ella. Cuando el paciente se mantiene asintomático y el grado de calicectasia ha disminuido en relación con los estudios anteriores, o cuando el $T_{1/2}$ de un renograma diurético está en rango de no obstrucción, se realiza una nueva evaluación a intervalos de 6 a 12 meses según necesidad como mínimo durante 2 años.

Resultados

En su estudio inicial, Chandhoke y col. (1993b) presentaron una tasa del 67% de resolución completa de los síntomas y una mejoría del 85% en el aspecto radiológico. En un estudio multicéntrico ulterior Preminger y col. (1997) comunicaron una tasa de "permeabilidad" inicial del 77% para la endopielotomía con balón con alambre

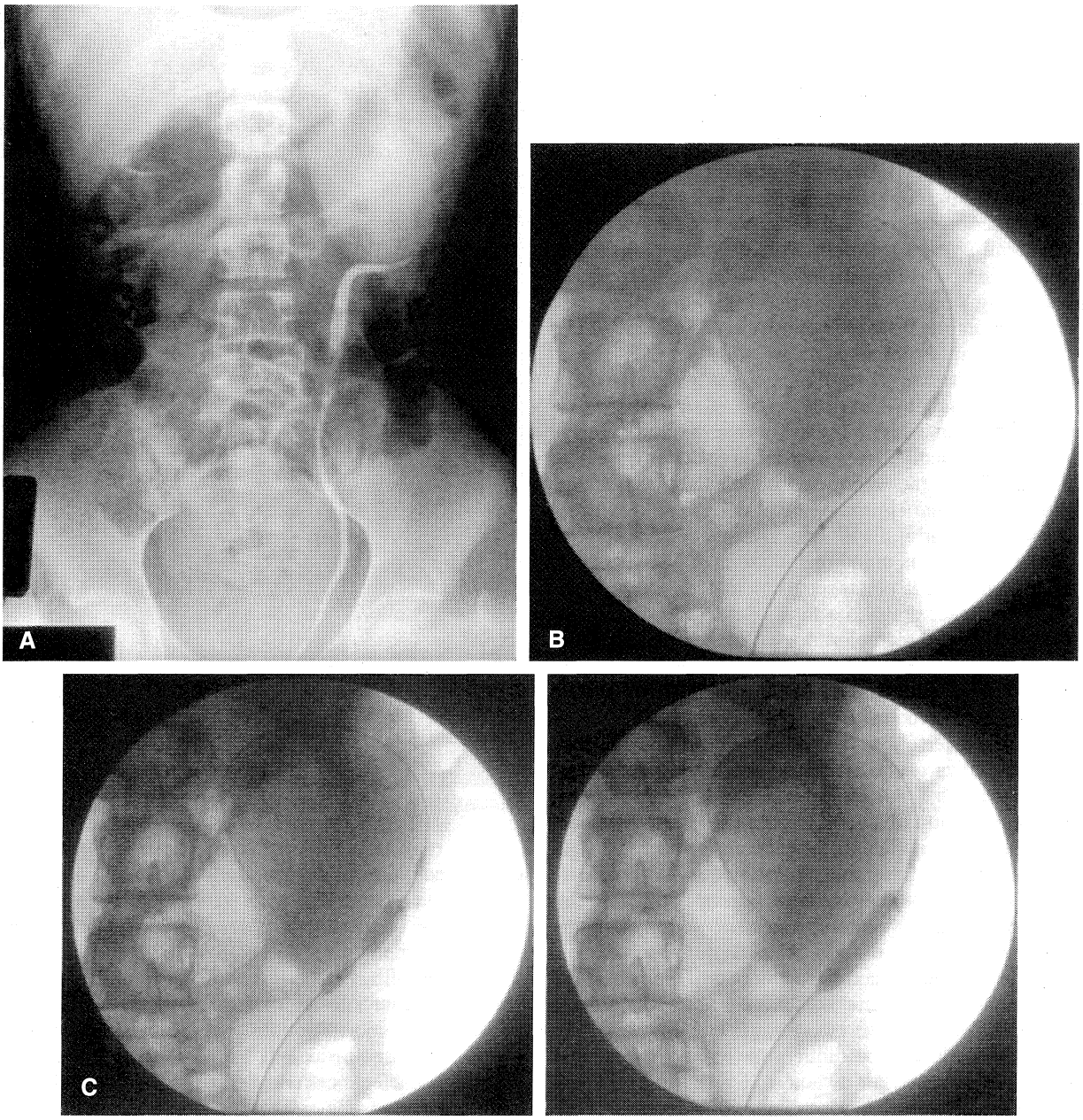


Fig. 13-11. A. El estudio retrógrado confirma la inserción lateral del uréter en la unión pieloureteral. **B.** El alambre guía es colocado a través de la unión pieloureteral. Obsérvese que la inserción ureteral sigue siendo lateral. **C, izquierda.** Vista radioscópica de un balón parcialmente insuflado antes de la aplicación de electrocorriente a través del alambre cortante. Obsérvese la "cintura" en la unión pieloureteral. **Derecha.** Luego de la aplicación de corriente y de la insuflación completa del balón, la cintura desaparece.

cauterio con un seguimiento medio de 7,8 meses. Más recientemente se ha vuelto necesario un seguimiento más prolongado. En 1999 Lechevallier y col. definieron en Francia el éxito como la mejoría subjetiva y objetiva, y lograron este resultado en el 75% de sus pacientes seguidos durante una mediana de 2 años. Nadler y col. (1996) pudieron revaluar 28 pacientes 2 años o más después de la endopielotomía con balón con alambre cauterio. Con un seguimiento medio de 32,5 meses se observó una mejoría subjetiva en el 61% de los pacientes y el 81% tenía una unión pieloureteral permeable en base a la renografía diurética o la prueba de Whitaker. En su estudio todos los fracasos ocurrieron dentro del año de tratamiento y este corto período hasta el fracaso se ha observado en otros estudios de endopielotomía.

Complicaciones

Las principales complicaciones asociadas con la incisión con balón con alambre cauterio son vasculares. Dado que el procedimiento se realiza bajo control radioscópico no es posible controlar totalmente la profundidad exacta de la incisión. **En consecuencia, todo vaso que atraviesa la unión pieloureteral en el área de la inci-**

sión planificada está en riesgo y se ha informado la lesión de estos vasos cruzados (Streem y Geisinger, 1995; Wagner y col., 1996). **El manejo apropiado incluye arteriografía para delinear el sitio de la lesión arterial y embolización angiográfica**; cuando es manejada de este modo, puede esperarse que se respete la función renal. En una revisión reciente de sus complicaciones con este procedimiento Schwartz y Stoller, en 1999, relataron lesiones de las arterias accesorias del polo inferior en tres pacientes y laceración de la vena ovárica en otra que finalmente requirió una nefrectomía. Estos autores también resumieron otras complicaciones informadas del procedimiento, que incluyen avulsión ureteral, problemas relacionados con el tutor y desprendimiento del alambre cortante. También se ha comunicado falla en la insuflación del balón (McGuire y English, 1997).

Endopielotomía ureteroscópica

Un abordaje ureteroscópico para la endopielotomía fue sugerido por primera vez en 1985 cuando Bagley y col. divulgaron un abordaje con un procedimiento ureteroscópico percutáneo y flexible combinado para el manejo de una unión pieloureteral "obliterada". Ulteriormente Inglis y Tolley (1986) comunicaron una "pielólisis" ureteroscópica para la obstrucción de la unión pieloureteral. Poco después, Clayman y col. (1990) relataron la experiencia inicial en una pequeña cantidad de pacientes en quienes se realizó una endopielotomía ureteroscópica con un electrodo cortante Nº 3 o 5 Fr introducido bajo visión directa utilizando ureteroscopios rígidos o flexibles grandes. Sin embargo, en esa serie se colocó un tubo de nefrostomía Nº 8 Fr al comienzo del procedimiento y se dejó colocado como mínimo durante 48 horas. En consecuencia, esa serie sigue representando un enfoque endourológico "combinado" para la endopielotomía. Los tutores se dejaban usualmente colocados durante 6 a 8 semanas, después de lo cual se realizaban estudios diagnósticos. Con un seguimiento medio que se aproximó al año se logró una tasa de éxito del 81% en 16 pacientes. Sin embargo, dos pacientes desarrollaron estrecheces ureterales distales que probablemente fueron resultado del uso del instrumental rígido y grande disponible en ese momento.

Thomas y col. (1996) comunicaron con ulterioridad su experiencia con la endopielotomía ureteroscópica. Nuevamente, solo se contaba con un instrumental ureteroscópico relativamente primitivo de modo que habitualmente se realizaba la colocación previa de un tutor y muchos pacientes de sexo masculino requerían una uretrostomía perineal. La incisión propiamente dicha de la endopielotomía se realizaba con el agregado de un bisturí frío o electrocauterio al ureteroscopio. Los autores lograron una tasa de éxito de alrededor del 90%, aunque finalmente se realizó nefrectomía en dos pacientes, una de las cuales se efectuó de urgencia por una hemorragia.

En la actualidad los adelantos en el instrumental y en la técnica permiten realizar un abordaje ureteroscópico de manera confiable en un contexto particular (Conlin y Bagley, 1998) y esto se considera actualmente el estándar. **La ventaja principal de un abordaje ureteroscópico, en comparación con la incisión con balón con alambre caliente guiado por radioscopia, es que aquel permite la visualización directa de la unión pieloureteral y la tranquilidad de una incisión de pielotomía de todo el espesor de la pared y correctamente ubicada.** Si se encuentra cualquier vaso, en general es fácilmente visualizable y puede ser evitado durante el procedimiento. Otra ventaja del abordaje ureteroscópico es que disminuye el costo en comparación con el del balón con alambre cauterio, en el supuesto de que ya no se encuentre disponible un equipo ureteroscópico y la electroincisión o el láser de holmio.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

Las indicaciones y las contraindicaciones para una endopielotomía ureteroscópica son esencialmente idénticas a las de la endopielotomía con balón y alambre cauterio. Estas indicaciones incluyen una obstrucción funcionalmente importante, como se definió antes. Las contraindicaciones incluyen áreas relativamente largas de obstrucción y cálculos en las vías urinarias superiores, que se manejan mejor de forma simultánea con abordajes alternativos.

TÉCNICA

En general el instrumento que permite el acceso retrógrado más fácil de la unión pieloureteral y proporciona un canal operativo suficiente es un ureteroscopio semirrígido. En las mujeres la unión pieloureteral a menudo puede alcanzarse con un ureteroscopio semirrígido Nº 6,9 Fr, aunque a veces se requiere un instrumento de longitud estándar. En los hombres un ureteroscopio semirrígido permite en ocasiones un acceso suficiente, aunque debe contarse con un instrumento flexible.

Se utiliza anestesia general (o en ocasiones raquídea) para minimizar el movimiento del paciente durante la ureteroscopia y la incisión ulterior de la unión pieloureteral. Durante la preparación para la endopielotomía, se realiza una pielografía retrógrada bajo control radioscópico al inicio del procedimiento. Esto ayuda a identificar la ubicación de la inserción ureteral en la pelvis renal y la longitud del segmento obstruido. Se introduce mediante cistoscopia un alambre guía hidrófilo bajo control radioscópico y se enrolla en el sistema pielocalicinal. Luego se extrae el cistoscopio y se lo intercambia por el ureteroscopio semirrígido. Se introduce el ureteroscopio al costado del alambre guía hasta el nivel de la unión pieloureteral (fig. 13-12A). Si el uréter distal es demasiado estrecho como para permitir el fácil pasaje del ureteroscopio, es posible dilatar el uréter intramural utilizando un balón de 5 mm o un catéter "introductor" Nº 9 o 10 Fr. Si el uréter está aún demasiado rígido en cualquier punto como para acomodar fácilmente el ureteroscopio, se coloca un tutor interno y se pospone el procedimiento durante 5 a 10 días para permitir la dilatación ureteral "pasiva".

Una vez alcanzada la unión pieloureteral con el ureteroscopio se drena la pelvis renal para facilitar el movimiento a través de la unión pieloureteral durante la inci-

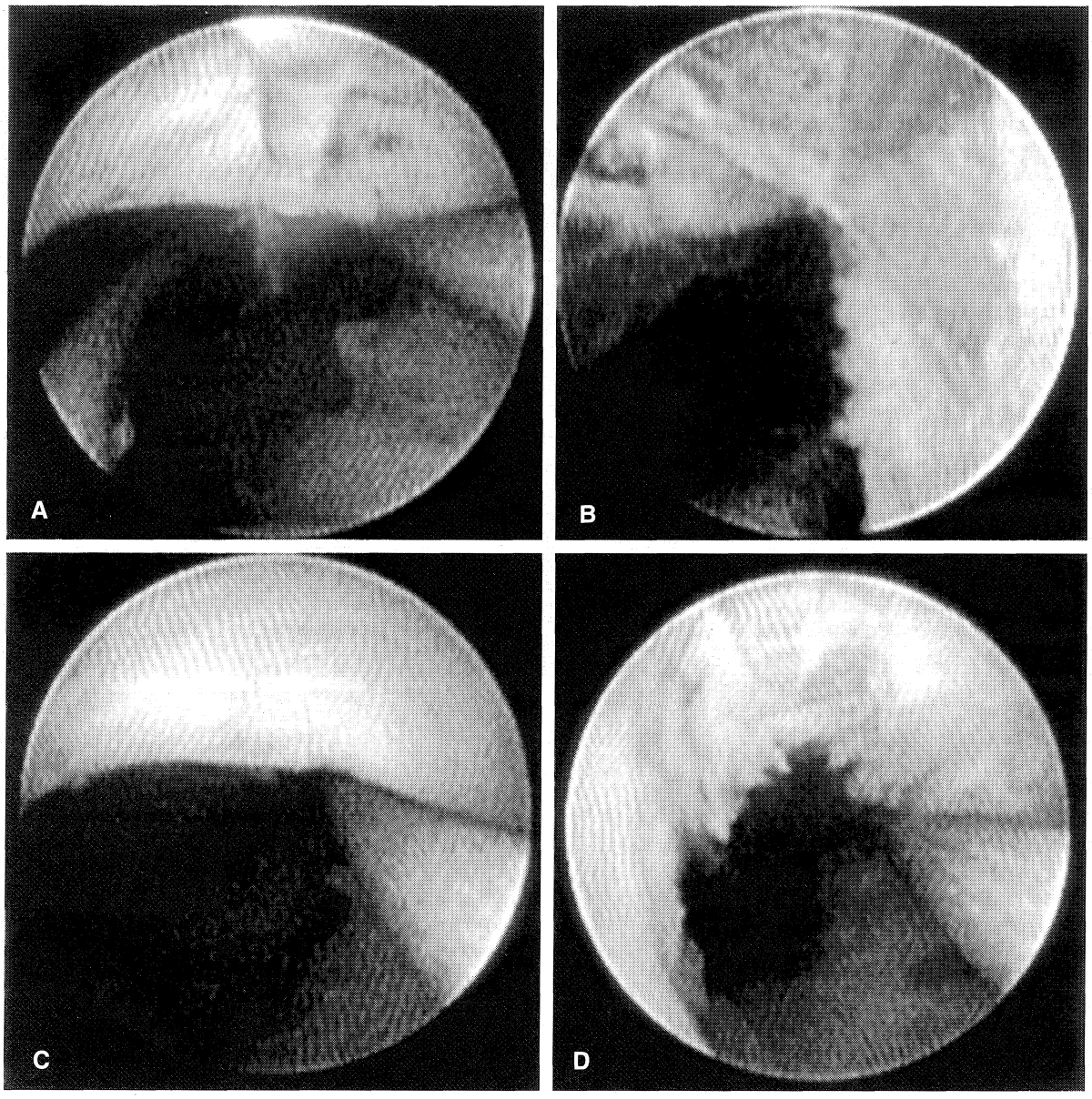


Fig. 13-12. A. Vista ureteroscópica de la unión pieloureteral. El alambre guía está colocado como un alambre de "seguridad". **B.** Se ve la fibra de láser de holmio con el haz dirigido. **C.** Incisión inicial con el holmio a través de la unión pieloureteral. **D.** La incisión en endopielotomía con láser de holmio está completa y se visualiza la grasa peripiélica y periureteral. Con esta técnica de visualización directa se asegura una incisión completa y en el sitio correcto.

sión. Cuando se utiliza un ureteroscopio semirrígido, se inserta la fibra de láser de holmio de 365 μm a través del canal operativo a medida que se posiciona el ureteroscopio en la extensión proximal de la unión pieloureteral (véase fig. 13-12B) o en la pelvis renal propiamente dicha. Con una regulación de 1,2 joules y una frecuencia de 10 a 15 Hz, se efectúa la incisión de la unión pieloureteral, habitualmente en una dirección posterolateral, mientras el ureteroscopio se va retirando a través de la unión pieloureteral. Este procedimiento se repite y se profundiza gradualmente la incisión para extenderla al espacio retroperitoneal peripiélico y periureteral (véase fig. 13-12C y D). Dado que esto se efectúa en forma gradual y bajo visión directa se evita cualquier vaso visualizado y, por lo tanto, cualquier hemorragia potencialmente importante, aunque de hecho estos vasos se observan solo pocas veces en la posición posterolateral.

La incisión se continúa hacia abajo en el tejido ureteral normal hasta que la unión pieloureteral se encuentre ampliamente permeable. La inyección del medio de contraste a través del ureteroscopio puede mostrar una extravasación y confirmar la profundidad suficiente de la incisión, aunque esto generalmente no es necesario dado que la totalidad del procedimiento se ha realizado bajo visión directa. Si se visualiza a través del ureteroscopio cualquier punto sangrante pequeño, puede tratarse desenfocando el láser de holmio. Luego se extrae el ureteroscopio del uréter mientras se deja el alambre de seguridad colocado en la pelvis renal para el pasaje ulterior de un tutor.

Cuando se utiliza el ureteroscopio flexible, se pasa un catéter de doble luz Nº 10 Fr sobre el alambre guía hidrófilo inicial. Este catéter dilata el uréter distal y permite el pasaje radioscópico de un segundo alambre operativo, sobre el cual se pasa el ureteroscopio flexible. Como alternativa, se puede utilizar un segundo alambre para pasar una funda operativa ureteral. Una vez pasado el ureteroscopio flexible hasta la unión pieloureteral, se coloca una fibra de holmio de 200 µ a través del canal operativo y se efectúa la incisión de la unión pieloureteral en la localización apropiada, como lo sugieren los estudios radiológicos.

Una vez retirado el ureteroscopio, se hace avanzar un tutor de endopielotomía Nº 10/7 Fr sobre el alambre restante utilizando control radioscópico. Luego se montan por detrás del cistoscopio el tutor y el alambre para su introducción final a través del uréter intramural y se avanza el tutor hasta que la porción más ancha saltee radioscópicamente la unión pieloureteral. Se deja colocado un catéter Foley durante toda la noche, nuevamente para evitar el riesgo de reflujo y extravasación en el sitio de la incisión de endopielotomía. Ulteriormente se retira el tutor de la endopielotomía con un procedimiento cistoscópico en el consultorio después de 4 semanas y se obtiene un urograma excretor 4 a 6 semanas después de retirar el tutor. Luego se continúa el seguimiento clínico y radiológico a intervalos de 6 a 12 meses como mínimo durante 2 años.

Resultados

Biyani y col. (1997) describieron su experiencia inicial con el abordaje ureteroscópico utilizando el láser de holmio. Con un seguimiento medio de un poco más de 12 meses lograron una tasa de éxito del 87,5% en un grupo pequeño de pacientes. Un paciente desarrolló un urinoma, que fue manejado de forma conservadora. En 1998 Renner y col. comunicaron una serie más grande de pacientes que se sometieron a una endopielotomía láser ureteroscópica. Mediante el empleo de un ureteroscopio semirrígido se efectuó una incisión de la unión pieloureteral en una posición posterolateral a menos que se visualizaran vasos en esa zona, caso en el cual se realizó una incisión contralateral. Nuevamente, se logró una tasa de éxito de alrededor del 85%.

Twafiek y col. (1998) presentaron la experiencia del Jefferson Medical College con la endopielotomía ureteroscópica. Estos investigadores combinaron ecografía endoluminal con abordaje ureteroscópico para identificar en forma definitiva vasos cruzados o un tabique ureteropiélico, que está presente en los pacientes con uréteres de inserción alta. Los autores consideraron que esto los ayudaba a ubicar definitivamente su incisión de endopielotomía. Se utilizaron diferentes modalidades para la endopielotomía propiamente dicha, entre ellas electrocauterio y láser de holmio. Con un seguimiento mínimo de 6 meses se logró una tasa de éxito del 87,5% en 32 pacientes. No hubo ninguna complicación hemorrágica importante y todos los pacientes fueron dados de alta dentro de las 24 horas del procedimiento. Gerber y Kim (2000) y Savage y Streem (en prensa) han informado su experiencia paralela con la endopielotomía con láser de holmio ureteroscópica. En ambos estudios se lograron tasas de éxito que excedieron el 80% con un seguimiento de hasta 5 años.

Complicaciones

Las complicaciones de este enfoque han disminuido en frecuencia y gravedad con el refinamiento del instrumental ureteroscópico y la introducción de pequeños dispositivos de electrocauterio e incluso fibras de láser de holmio más pequeñas. Las estrecheces ureterales ya no son parte de las complicaciones ureteroscópicas y, en las series contemporáneas, no se ha requerido embolización angiográfica ni nefrectomía. Casi todas las complicaciones son menores y se relacionan con la migración del tutor (Tawfiek y col., 1998; Gerber y Kim, 2000; Savage y Streem, en prensa).

Opciones para la intervención: pieloplastia quirúrgica a cielo abierto

Principios quirúrgicos generales

Se han descrito distintas incisiones para realizar una pieloplastia. Algunos autores prefieren un abordaje extraperitoneal anterior ya que permite una reparación "in situ" con una movilización mínima de la pelvis y el uréter proximal. Un abordaje transperitoneal anterior también puede desempeñar un papel, sobre todo en presencia de una incisión lumbar previa o para la reparación de la enfermedad bilateral. Como alternativa, una lumbotomía posterior ofrece la exposición directa de la unión pieloureteral y nuevamente permite la reparación con una movilización mínima del tejido circundante. Sin embargo, al igual que el abordaje extraperitoneal anterior, éste es más apropiado para los pacientes relativamente delgados en los cuales no existe ninguna cirugía homolateral previa. Aunque una lumbotomía posterior es un abordaje atractivo para una pieloplastia no complicada, su uso ha sido escaso, al menos en los Estados Unidos. Nuestra preferencia personal en la mayoría de los pacientes que se someten a una reparación quirúrgica primaria es un abordaje lumbar extraperitoneal. Éste puede ser subcostal, aunque en los adultos suele realizarse a lo largo del plano de la 12ª costilla o extenderse hacia afuera y adelante de su extremo. Esta incisión es ventajosa porque es familiar para todos los urólogos y proporciona una excelente exposición sin relación con el hábito corporal. En presencia de otras anomalías renales asociadas con la unión pieloureteral, como el riñón en herradura o pelviano, pueden requerirse incisiones alternativas porque el uréter y la pelvis generalmente tendrán una orientación anterior. En estos casos se prefieren los abordajes extraperitoneales anteriores (fig. 13-13), aunque el manejo laparoscópico puede ser ideal en esta circunstancia.

Solo se recomienda el drenaje preoperatorio de un riñón con una obstrucción de la unión pieloureteral en casos específicos, que incluyen infección asociada con la obstrucción o uremia resultante de la obstrucción de un riñón único o de una enfermedad bilateral.

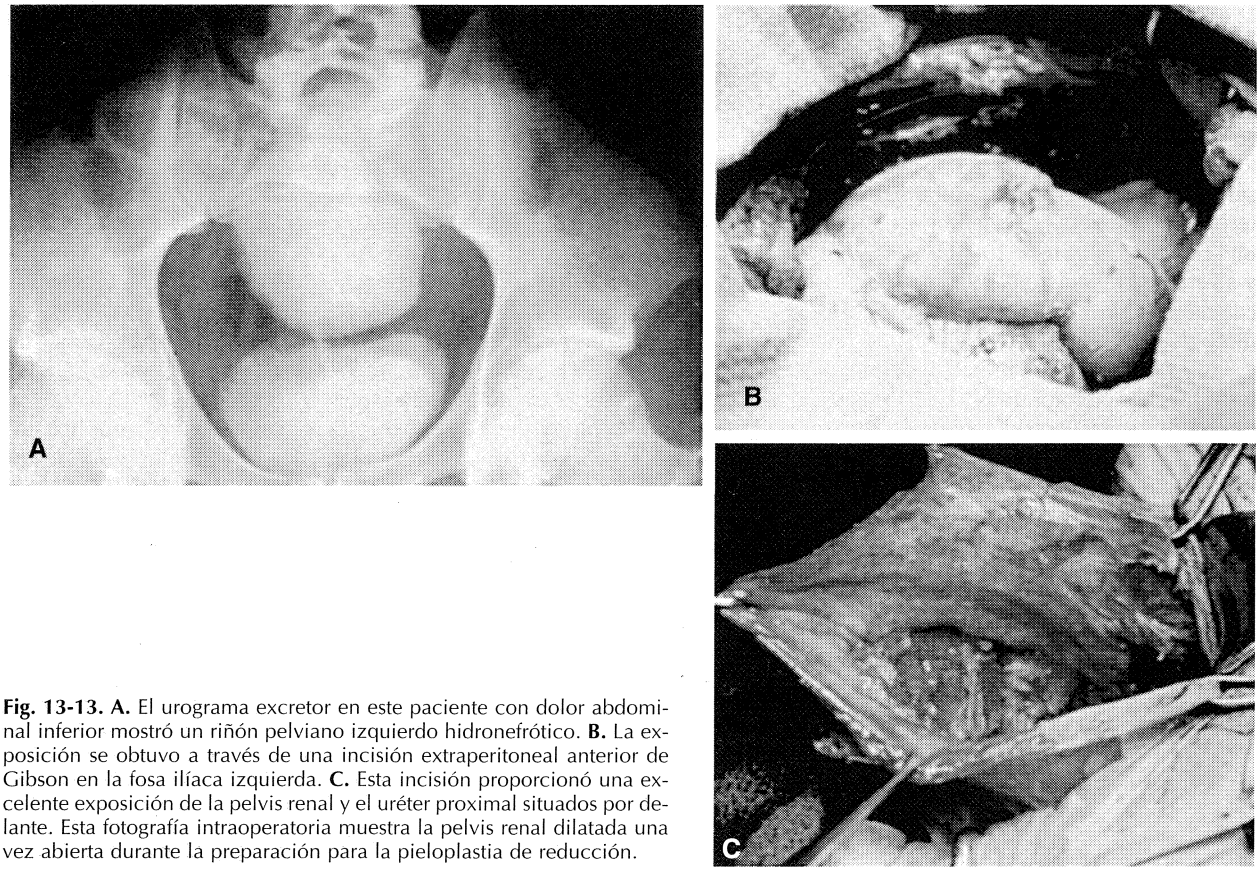


Fig. 13-13. A. El urograma excretor en este paciente con dolor abdominal inferior mostró un riñón pelviano izquierdo hidronefrótico. **B.** La exposición se obtuvo a través de una incisión extraperitoneal anterior de Gibson en la fosa ilíaca izquierda. **C.** Esta incisión proporcionó una excelente exposición de la pelvis renal y el uréter proximal situados por delante. Esta fotografía intraoperatoria muestra la pelvis renal dilatada una vez abierta durante la preparación para la pieloplastia de reducción.

En cualquiera de los casos el drenaje preliminar producirá una mejor cicatrización con menos riesgo de complicaciones. **Pocas veces el paciente se presenta con un dolor grave que no remite y requiere un alivio de emergencia de la obstrucción y, nuevamente, tendrá valor el drenaje preliminar. En cualquiera de estos problemas este drenaje es factible mediante el pasaje de un tutor interno o la colocación de un tubo de nefrostomía percutáneo.**

Las indicaciones para colocar tutores o tubos de nefrostomía durante la intervención siguen siendo controversiales y pueden ser diferentes en las prácticas pediátrica y del adulto. En el pasado se utilizaban tutores ureterales y tubos de nefrostomía casi en forma rutinaria en los neonatos y los lactantes (Perlmutter y col., 1980). En algunas prácticas pediátricas el drenaje mediante nefrostomía sigue siendo una parte habitual de la pieloplastia desmembrada (Austin y col., 2000). Sin embargo, la mayoría de los urólogos pediátricos consideran que el uso sistemático de tutores y tubos de nefrostomía ya no está indicado. En cambio, esta desviación se reserva para los casos complicados como los que implican reparaciones secundarias o inflamación activa (Bejjani y Belman, 1982; Roth y Gonzáles, 1983; King y col., 1984a; Nguyen y col., 1989; Ward y col., 1998).

En los adultos preferimos la colocación sistemática de un tutor interno con autorretención blando e inerte, que se retira 4 a 6 semanas después de la operación. Al contrario de su uso en lactantes o niños, en los adultos estos tutores se retiran fácilmente en condiciones ambulatorias en el consultorio, sin necesidad de anestesia general y sin riesgo de lesión uretral. Además, el uréter de tamaño adulto acepta fácilmente estos tutores sin riesgo de isquemia local. El uso sistemático de tutores internos ofrece varias ventajas, sobre todo en el período posoperatorio inmediato. Más importante aun, parece que disminuyen la cantidad de extravasación urinaria y su duración, con la consiguiente disminución del riesgo de fibrosis secundaria. La menor extravasación también permite una extracción más rápida de los drenajes externos y generalmente acorta la duración de la estadía hospitalaria. El uso sistemático de tutores internos también puede ayudar a evitar el acodamiento del uréter en el período posoperatorio inmediato, lo que nuevamente podría conducir a la obstrucción secundaria.

En la pieloplastia no complicada en los adultos no parece existir ninguna ventaja en utilizar ni un tubo de nefrostomía ni un tutor, dado que puede conducir a una prolongación de la estadía hospitalaria y una mayor incidencia de infección (Wollin y col., 1989). Más bien, los tubos de nefrostomía se reservan para los procedimientos complicados como los requeridos para las reparaciones secundarias o las asociadas con una inflamación activa. Sin embargo, cuando se ha colocado antes de la intervención un tubo de nefrostomía percutáneo, generalmente se deja de forma permanente para permitir la derivación proximal y el acceso para los estudios radiológicos anterógrados durante el período posoperatorio.

Aunque el uso de tutores internos y tubos de nefrostomía sigue siendo motivo de controversia, es obliga-

torio dejar un drenaje para proteger la reparación. Esto impide la formación de urinomas con una posible interrupción de la línea de sutura, la formación de cicatrices o la sepsis. Este drenaje externo se logra con un tubo de aspiración o uno cerrado de Penrose colocado cerca de la línea de sutura, pero no sobre ella, sacado por contraabertura.

Aspectos históricos

Los aspectos históricos de la reparación de la unión pieloureteral fueron revisados por Kay en 1989 y por Shaeffer y Grayhack en 1986. El primer procedimiento reconstructivo fue realizado por Trendelenburg en 1886, aunque el paciente falleció por complicaciones posoperatorias. Se atribuye a Kuster la primera pieloplastia exitosa. En 1891 este autor cortó el uréter y lo volvió a anastomosar a la pelvis renal; realizó así aparentemente la primera pieloplastia desmembrada. Sin embargo, su técnica era propensa a una estrechez recurrente. En 1892, Fenzer aplicó el principio de Heineke-Mikulicz a la reconstrucción de la unión pieloureteral. Esta técnica implica el cierre transverso de una incisión longitudinal. Lamentablemente, para reparar la obstrucción de la unión pieloureteral, esta técnica puede producir acortamiento de la línea de sutura sobre un lado y conducir así al enrollamiento o retorcimiento de la unión pieloureteral con obstrucción recurrente.

Las técnicas de colgajo fueron introducidas por Schwyzer en 1916; su pieloplastia en Y-V fue modificada luego con éxito por Foley en 1937. Sin embargo, este procedimiento se aplicaba mejor a las inserciones altas y esencialmente no era apropiado cuando la unión pieloureteral propiamente dicha ya estaba en una posición declive. Ulteriormente se desarrollaron las técnicas de colgajo que tenían una aplicación más universal. Estas técnicas incluyeron el colgajo en espiral de Culp y DeWeerd (1951) y el colgajo vertical de Scardino y Prince (1953). Thompson y col. (1969) relataron el uso de un colgajo capsular renal para los casos complejos en los cuales no existe una cantidad suficiente de pelvis renal para la reparación. Sin embargo, este procedimiento no ha hallado mucha aplicación en la práctica contemporánea.

Nesbit, en 1949, modificó el procedimiento desmembrado de Kuster utilizando una anastomosis elíptica para disminuir la probabilidad de formación de estrecheces en el sitio de la reparación. También en 1949 Anderson y Hynes, dos cirujanos ingleses, describieron sus modificaciones de esta técnica que implicaban la anastomosis del uréter espatulado sobre una proyección de la cara inferior de la pelvis después de extirpar una porción redundante.

Otro tema ha sido el desarrollo de técnicas para la reparación de las estrecheces extensas o múltiples del uréter proximal. Si bien estas técnicas de ureterotomía intubada fueron popularizadas por Davis en 1943, habían sido descritas previamente por Fiori en 1905, Albarran en 1909 y Keyes en 1915.

Aunque se han descrito distintos procedimientos para el manejo de la unión pieloureteral obstruida, siempre deben aplicarse varios principios básicos para asegurar una reparación exitosa. Para cualquier técnica la anastomosis resultante debe hallarse visiblemente permeable y debe realizarse de forma hermética y sin tensión. Por último, la unión pieloureteral reconstruida debe permitir una transición con forma de embudo entre la pelvis y el uréter que se encuentra en la posición de drenaje por declive.

Pieloplastia desmembrada

En la actualidad **la mayoría de los urólogos confían en una variante de la pieloplastia desmembrada para la mayoría de sus pacientes dado que este procedimiento es casi universalmente aplicable para la reparación de la unión pieloureteral; específicamente, puede ser utilizado sin tener en cuenta si la inserción ureteral es alta en la pelvis o ya es declive; también permite la reducción de una pelvis redundante, donde sea necesario, o la rectificación de un uréter proximal largo o tortuoso. Además, puede lograrse la transposición anterior o posterior de la unión pieloureteral cuando la obstrucción se asocia con vasos accesorios o aberrantes en el polo inferior.** Por último, al contrario de todas las técnicas con colgajo, solo una pieloplastia desmembrada permite la extirpación completa de la unión pieloureteral propiamente dicha, anatómica o funcionalmente anormal. **Sin embargo, una pieloplastia desmembrada es poco apropiada para la obstrucción de la unión pieloureteral asociada con estrecheces largas o múltiples del uréter proximal o para los pacientes en los cuales la obstrucción de la unión pieloureteral se asocia con una pelvis intrarrenal pequeña y relativamente inaccesible.**

La exposición de la unión pieloureteral se logra identificando primero el uréter proximal en el retroperitoneo. El uréter se diseca en dirección cefálica hasta la pelvis renal, dejando una gran cantidad de tejido periureteral para preservar la irrigación ureteral. Luego se coloca un punto de reparo con un hilo fino sobre la cara lateral del uréter proximal, por debajo del nivel de la obstrucción, para mantener la orientación correcta para la reparación ulterior. De una forma similar, se colocan puntos de tracción en las caras medial y lateral de la porción declive de la pelvis renal (fig. 13-14A). Se realiza una resección de la unión pieloureteral y luego se secciona el uréter proximal sobre su cara lateral dándole forma de espátula. Se lleva el vértice de esta cara lateral espatulada del uréter hacia el borde inferior de la pelvis, mientras que la cara medial del uréter se lleva hacia la cara superior (véase fig. 13-14B). Luego se realiza la anastomosis con puntos separados o continuos con hilo fino reabsorbible tomando todo el espesor de las paredes ureterales y de la pelvis renal, de una forma hermética (véase fig. 13-14C). Como mencionamos antes, en los pacientes adultos preferimos realizar en forma sistemática la anastomosis sobre un tutor interno, que se deja de forma permanente. Como alternativa, la anastomosis puede realizarse sobre un catéter ureteral, que se retira con facilidad antes de colocar las últimas suturas.

Si la pelvis renal es excepcionalmente grande o redundante, se realiza una pieloplastia de "reducción" resecando la porción redundante de la pelvis (fig. 13-15). Luego

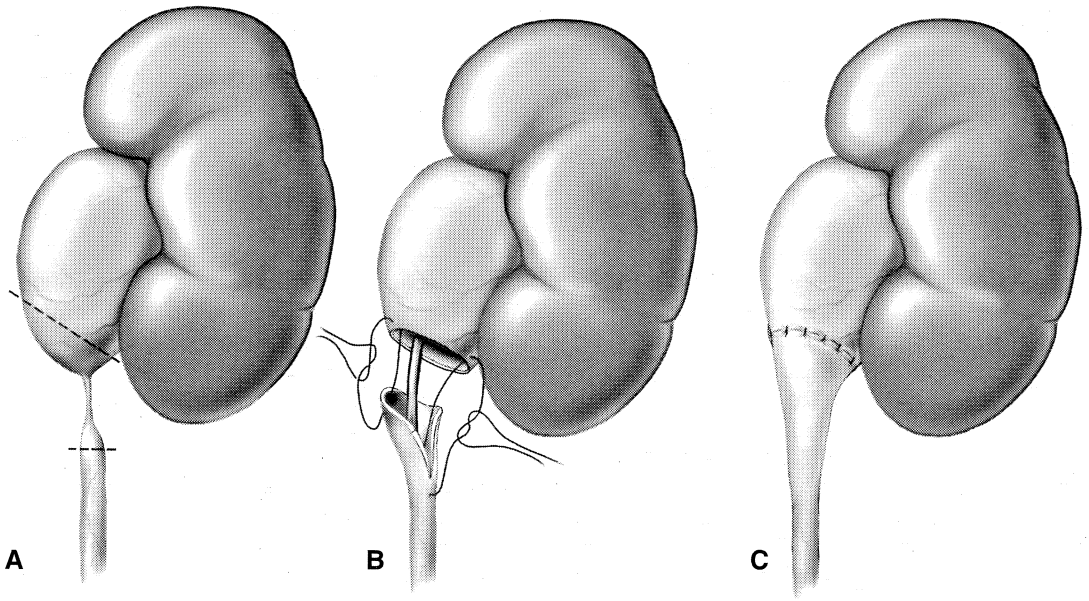


Fig. 13-14. A. Se colocan puntos de tracción sobre las caras medial y lateral de la porción declive de la pelvis renal durante la preparación para la pieloplastia desmembrada. Se coloca también un punto de tracción sobre la cara lateral del uréter proximal, por debajo del nivel de la obstrucción. Esto ayudará a mantener la orientación correcta para la reparación ulterior. **B.** Se reseca la unión pieloureteral. Se espatula el uréter proximal sobre su cara lateral. El vértice de esta cara espatulada lateral del uréter es llevado luego hasta el borde inferior de la pelvis mientras la cara medial del uréter es llevada hasta el borde superior de la pelvis. **C.** A continuación se realiza una anastomosis con suturas reabsorbibles finas a puntos separados o continuos que toman todo el espesor de las paredes del uréter y la pelvis renal para lograr un cierre hermético. En general preferimos dejar un tutor interno permanente en los pacientes adultos. El tutor se retira 4 a 6 semanas más tarde.

se cierra la cara cefálica de la pelvis con puntos continuos reabsorbibles hasta la zona declive, que ulteriormente se unirá al uréter.

Cuando se encuentran vasos aberrantes o accesorios en el polo inferior asociados con la obstrucción de la unión pieloureteral, una pieloplastia desmembrada permite la transposición de la unión pieloureteral en relación con estos vasos (fig. 13-16).

Procedimientos de colgajo

Plastia en Y-V de Foley

La plastia en Y-V de Foley fue diseñada originariamente para la reconstrucción de una obstrucción de la unión pieloureteral con una inserción ureteral alta. Sin embargo, como para otras técnicas de colgajo, su uso ge-

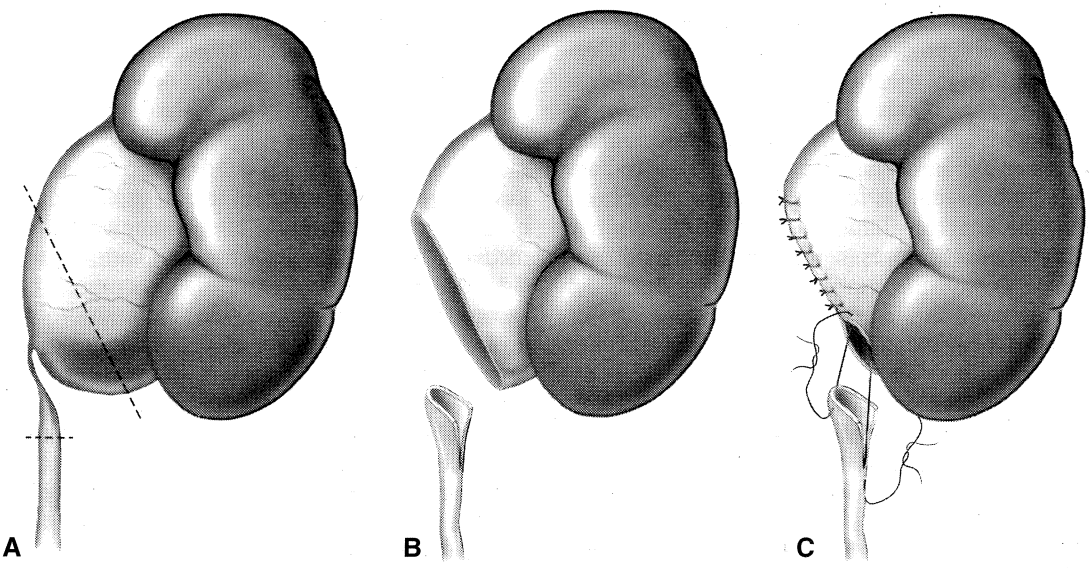


Fig. 13-15. A. En las pelvis renales grandes o redundantes se realiza una pieloplastia de reducción resecando la porción redundante entre los puntos de tracción. **B.** Luego se cierra la cara cefálica de la pelvis con sutura reabsorbible a punto continuo hacia abajo hasta la porción declive. **C.** Se anastomosa luego la cara declive de la pelvis al uréter proximal.

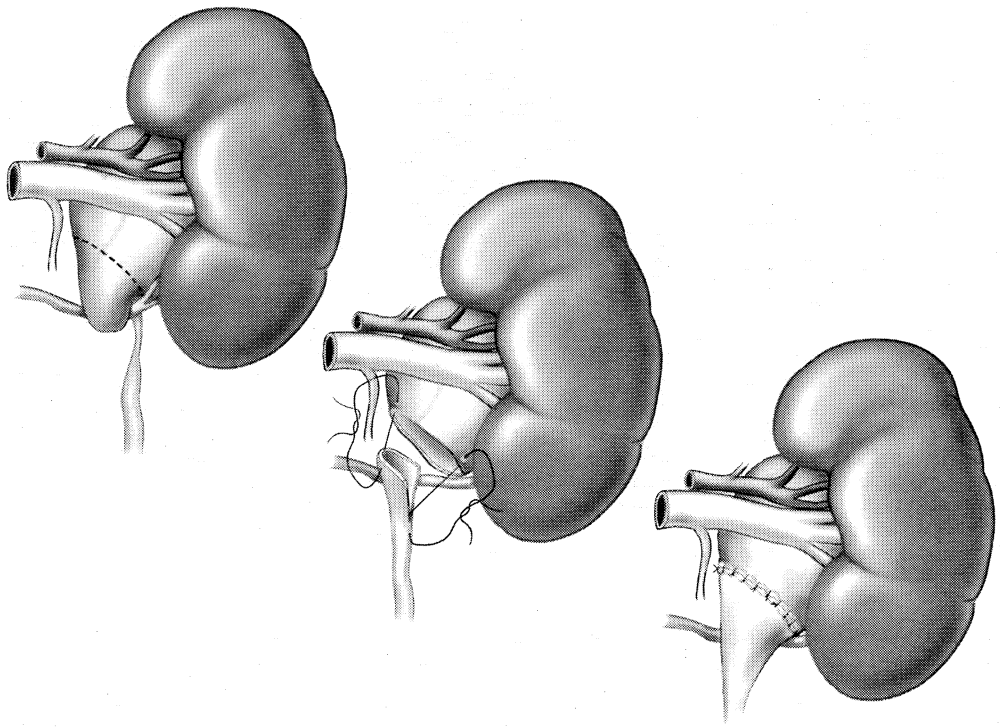


Fig. 13-16. Cuando se encuentran vasos aberrantes o accesorios en el polo inferior en asociación con una obstrucción de la unión pieloureteral, una pieloplastia desmembrada permite la transposición de la unión pieloureteral en relación con los vasos.

neralmente ha sido suplantado por la pieloplastia desmembrada, más versátil. Al igual que otras técnicas de colgajo no desmembradas, la plastia en Y-V de Foley está contraindicada específicamente cuando se requiere la transposición de los vasos del polo inferior. La plastia en Y-V de Foley también resulta de poco valor cuando se requiere una reducción importante del tamaño de la pelvis renal.

Se expone la pelvis y el uréter proximal y se delinea un colgajo con forma de V o triangular de base amplia con azul de metileno o finas suturas de reparo. La base de la V se posiciona sobre la cara medial en declive de la pelvis renal y el vértice en la unión pieloureteral; luego se lleva hacia afuera a lo largo de la cara lateral del uréter proximal una incisión desde el vértice del colgajo (el tronco de la Y) a lo largo de la cara lateral del uréter proximal. La incisión en el uréter debe ser lo suficientemente larga como para atravesar totalmente el área de estenosis y extenderse por varios milímetros en el uréter de calibre normal (fig. 13-17A).

Luego se realizan el colgajo pelviano y la ureterotomía. Se utiliza una hoja de bisturí fina para la incisión piélica inicial y se usa una tijera de Potts o una tijera delicada de Metzenbaum para completar el colgajo y la ureterotomía (véase fig. 13-17B). En ese momento se coloca un tutor interno y se realiza la reparación sobre él. Primero se lleva el vértice del colgajo pélvico hacia el vértice (cara inferior) de la incisión de ureterotomía utilizando suturas reabsorbibles finas. Luego se aproximan las paredes posteriores utilizando suturas a puntos separados o continuos (véase fig. 13-17C). Sin embargo, como para todas las reparaciones de pieloplastias, por lo general preferimos utilizar una técnica de sutura a puntos separados porque creemos que esto disminuye la probabilidad de que se frunza o se enrolle la línea de sutura. También es menos probable que la técnica a puntos separados produzca isquemia local. Luego se realiza la anastomosis de las paredes anteriores y se completa así la reparación (véase fig. 13-17D).

Colgajo en espiral de Culp-DeWeerd

El colgajo en espiral de Culp-DeWeerd es más apropiado para las pelvis extrarrenales grandes y fácilmente accesibles en las cuales la inserción ureteral ya se encuentra en una posición oblicua y declive. Aunque la mayoría de estos pacientes generalmente también son buenos candidatos para una pieloplastia desmembrada estándar o de reducción, **el colgajo en espiral puede ser particularmente útil cuando la obstrucción de la unión pieloureteral se asocia con un segmento relativamente largo de estrechamiento o estenosis ureteral proximal.**

El colgajo en espiral se delimita con una base ancha situada oblicuamente sobre la cara declive de la pelvis renal. Para preservar la irrigación del colgajo la base se sitúa en una posición anatómicamente lateral a la unión pieloureteral, es decir, entre la inserción ureteral y el parénquima renal. El colgajo propiamente dicho puede ser espiralado de atrás hacia adelante o viceversa. En cualquiera de los casos la línea anatómicamente medial de la incisión (la más alejada del parénquima) se dirige hacia abajo por el uréter, a lo largo del segmento obstruido (fig. 13-18A). La ubicación correcta del vértice del colgajo queda determinada por la longitud requerida. A su vez, esta longitud depende de la brecha del uréter proximal que se debe reparar. Cuanto más largo es el colgajo requerido, más lejos debe hallarse el vértice de la base. Sin embargo, para preservar la integridad vascular del colgajo el cociente entre la longitud y el ancho del colgajo no debe exceder de 3:1. En general la demarcación del colgajo debe ser más grande de lo que podría percibirse en

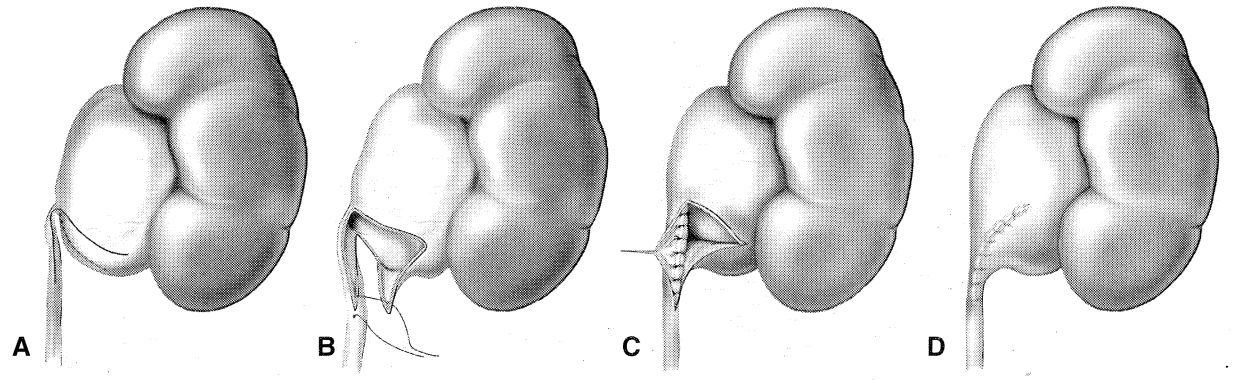


Fig. 13-17. A. La plastia en Y-V de Foley es más útil en una obstrucción de la unión pieloureteral asociada con una inserción alta del uréter. Se delimita el colgajo con un marcador tisular o con puntos de fijación. Se ubica la base de la V sobre la cara medial declive de la pelvis renal y el vértice de la unión pieloureteral. La incisión desde el vértice del colgajo, que representa el tallo de la Y, se prolonga luego a lo largo de la cara lateral del uréter proximal hasta el área de calibre normal. **B.** Se despliega el colgajo con tijeras finas. Luego se lleva el vértice del colgajo piélico hasta la cara más inferior de la incisión de ureterostomía. **C.** Se aproximan luego las paredes posteriores utilizando suturas reabsorbibles finas de puntos separados o continuos. **D.** Se completa la anastomosis con la aproximación de las paredes anteriores del colgajo piélico y la ureterotomía.

principio como necesario dado que el colgajo se retrae una vez que se efectúa la incisión de la pelvis. Si de hecho el colgajo es entonces demasiado largo, es posible reducir sin peligro la longitud excesiva recortando el vértice y manteniendo así intacta la irrigación. Una vez construido el colgajo, la punta se rota hacia abajo en dirección a la cara más inferior de la ureterotomía (véase fig. 13-18B). Luego se realiza la anastomosis sobre un tutor interno, utilizando nuevamente suturas reabsorbibles finas (véase fig. 13-18C).

Colgajo vertical de Scardino-Prince

La técnica del colgajo vertical de Scardino-Prince tiene una aplicación limitada en la actualidad y solo puede ser utilizada en forma apropiada cuando la unión pieloureteral declive está situada en el borde medial de una pelvis extrarrenal cuadrada ("con forma de caja") y grande (fig. 13-19A). **Su uso en la mayoría de los casos se ha suplantado por la pieloplastia desmembrada convencional**, aunque a veces es preferi-

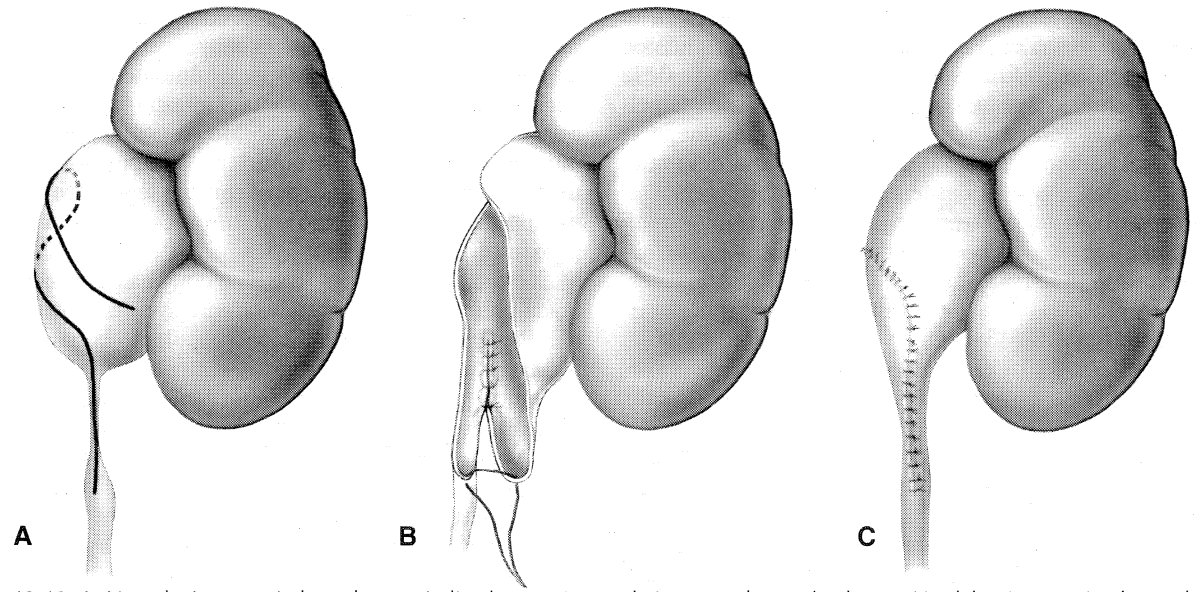


Fig. 13-18. A. Un colgajo en espiral puede estar indicado para áreas relativamente largas de obstrucción del uréter proximal cuando la unión pieloureteral ya está en posición declive. Se demarca el colgajo en espiral con la base situada en forma oblicua sobre la cara declive de la pelvis renal. La base del colgajo se posiciona desde el punto de vista anatómico por fuera de la unión pieloureteral, entre la inserción ureteral y el parénquima renal. El espiral del colgajo se forma de atrás hacia adelante o viceversa. La línea de incisión anatómicamente medial se lleva totalmente hacia abajo a través del segmento ureteral proximal obstruido hacia el uréter de calibre normal. El sitio del vértice del colgajo lo determina la longitud de colgajo requerida para puentear la obstrucción. Cuanto más largo es el segmento de obstrucción del uréter proximal, más alejado está el vértice porque esto hará más largo el colgajo. Sin embargo, para preservar la integridad vascular del colgajo, el cociente entre longitud y ancho del colgajo no debe exceder de 3:1. **B.** Una vez que el colgajo está desarrollado, se rota hacia abajo el vértice hasta la cara más inferior de la ureterotomía. **C.** Luego se completa la anastomosis, de modo habitual sobre un tutor interno, y se utilizan nuevamente suturas absorbibles.

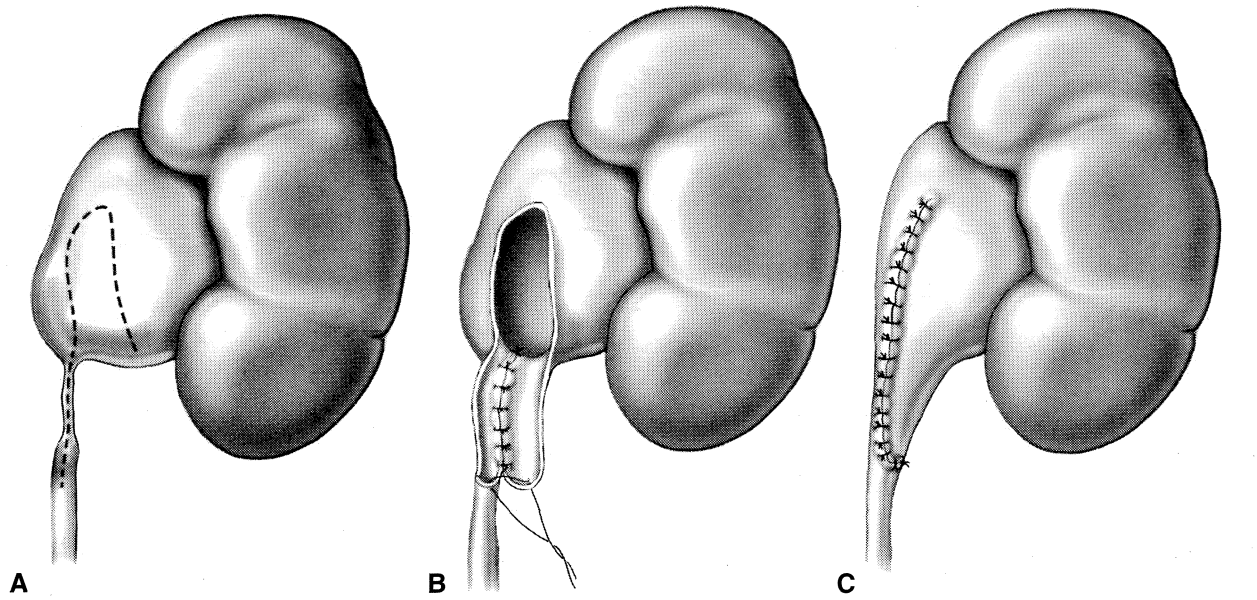


Fig. 13-19. A. Se puede utilizar una técnica de colgajo vertical cuando una unión pieloureteral declive está situada en el borde medial de una gran pelvis extrarrenal con forma de caja. Al contrario del colgajo espiralado, la base del colgajo vertical se sitúa más horizontalmente sobre la cara declive de la pelvis renal, entre la unión pieloureteral y el parénquima renal. El colgajo propiamente dicho se forma con dos incisiones rectas que convergen desde la base verticalmente hacia arriba hasta el vértice sobre la cara anterior o posterior de la pelvis renal. Al igual que para el colgajo en espiral, la posición del vértice determina la longitud del colgajo, la que debe ser función de la longitud del uréter proximal que se debe saltear. La incisión medial del colgajo se lleva hacia abajo por el uréter proximal a través del área estrechada hasta el uréter de calibre normal. **B.** Se rota hacia abajo el vértice del colgajo hasta la cara más inferior de la ureterotomía. **C.** Luego se cierra el colgajo aproximando los bordes con suturas absorbibles finas a puntos separados o continuos.

ble el colgajo vertical para áreas relativamente largas de estrechamiento del uréter proximal. Sin embargo, aunque el colgajo vertical puede salvar áreas estenóticas de longitud promedio, el procedimiento no puede producir un colgajo tan largo y por lo tanto salvar una estrechez tan larga como el colgajo en espiral.

La técnica del colgajo vertical propiamente dicho es similar a la del procedimiento en espiral salvo en que la base del colgajo se sitúa más horizontalmente sobre la cara declive de la pelvis renal, entre la unión pieloureteral y el parénquima renal. El colgajo propiamente dicho está formado por incisiones rectas que convergen verticalmente desde la base hasta el vértice sobre las caras anterior o posterior de la pelvis renal. Nuevamente el sitio del vértice, y por lo tanto la longitud del colgajo, son determinados por la longitud del uréter proximal que se debe salvar. La incisión medial se prolonga hacia abajo por el uréter, totalmente a través del área estrechada y dentro del uréter de diámetro normal, utilizando tijeras finas (véase fig. 13-19B). A continuación se rota hacia abajo el vértice del colgajo y se lo sutura a la cara más inferior de la ureterotomía. Luego se completa el cierre del colgajo con puntos reabsorbibles finos separados o continuos (véase fig. 13-19C).

Ureterotomía intubada

La ureterotomía intubada, popularizada por Davis en 1943, se utiliza pocas veces en la actualidad. Tenía un papel primario en la reparación de las estrecheces ureterales múltiples o largas. Si estas estrecheces se encuentran en asociación con una obstrucción de la unión pieloureteral, puede combinarse la ureterotomía intubada con cualquiera de las técnicas de la pieloplastia convencional. Sin embargo, al menos en principio, sería mejor combinar la ureterotomía combinada de Davis con un procedimiento de colgajo en espiral. En comparación con el colgajo vertical, el colgajo en espiral se puede hacer más largo. Esto permite saltear una longitud mayor de área estrechada mediante un colgajo pélvico y deja así un área más corta para confiar en la cicatrización por "segunda intención". De hecho, en esta circunstancia específica sería preferible cualquier técnica de colgajo a una reparación desmembrada, al menos en relación con la preservación de la irrigación y la cicatrización ulterior.

Se demarca un colgajo como se describió antes y se lleva la ureterotomía totalmente a través de la larga zona estrechada (fig. 13-20A). A continuación se despliega el colgajo, teniendo cuidado en realizar una disección mínima del uréter para preservar su irrigación. Al contrario de las pieloplastias no complicadas, un drenaje con tubo de nefrostomía se coloca sistemáticamente en estos casos para derivar la orina e impedir la formación ulterior de un urinoma. El drenaje con nefrostomía en estos casos también permite un acceso para realizar estudios radiográficos anterógrados durante el período posoperatorio.

Como fue descrito originariamente, la intubación ureteral se lograba con un catéter tutor que era colocado a través del área estrechada hasta el uréter distal o la vejiga; proximalmente se sacaba a través de la corteza renal junto a un tubo de nefrostomía. En la actualidad la mayoría de los urólogos utiliza en su lugar un tutor ureteral in-

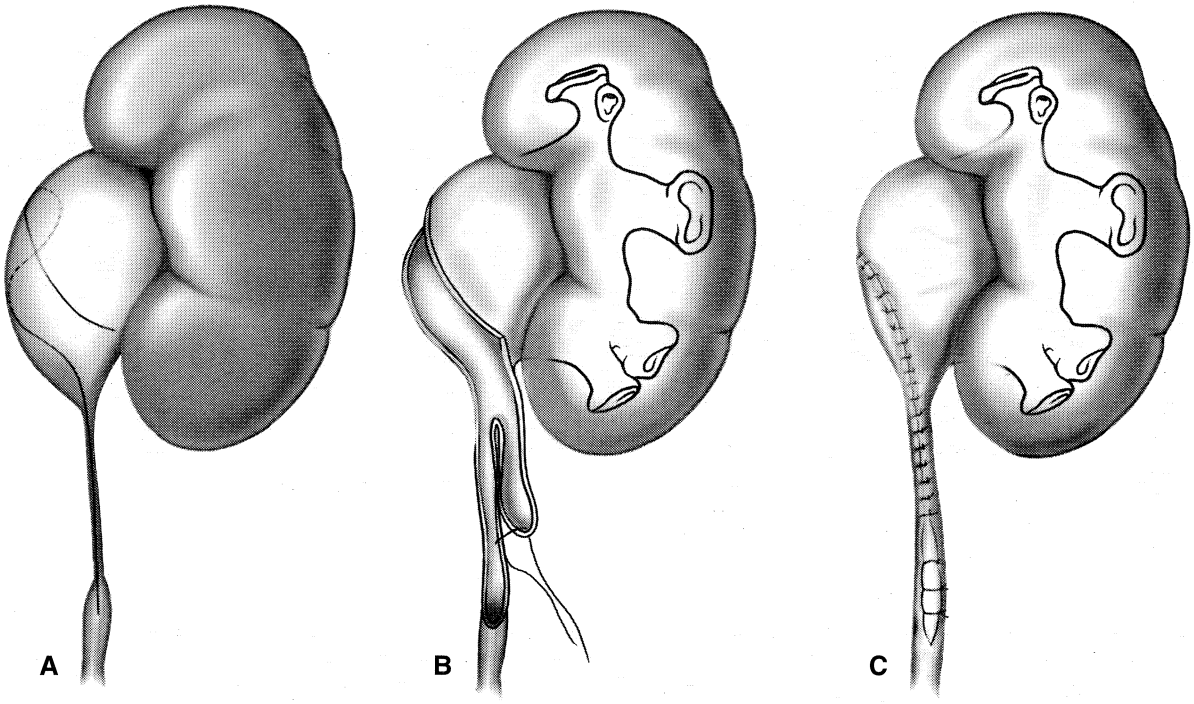


Fig. 13-20. A. Una ureterotomía intubada puede tener valor cuando una obstrucción de la unión pieloureteral se asocia con estrecheces ureterales extremadamente largas o múltiples. Se demarca un colgajo en espiral que es desplegado como se describe en la figura 13-18. La incisión de ureterotomía continúa a través de las áreas largas de estrechez o a través de cada una de las múltiples áreas de estrechez. **B.** Se despliega el colgajo, teniendo cuidado en utilizar una disección mínima del uréter para conservar su irrigación. Al contrario de las reparaciones no complicadas, se utiliza en forma sistemática un drenaje por tubo de nefrostomía. Se coloca luego un tutor ureteral interno inerte, blando y con autorretención que se ubica proximalmente en la pelvis renal o el infundíbulo inferior y distalmente en la vejiga. Se lleva luego el vértice del colgajo tan lejos hacia abajo como sea posible sobre el tutor en ureterotomía y se cierra el colgajo con puntos reabsorbibles separados o continuos. **C.** Se deja abierta la cara distal de la ureterotomía para que cicatrice por segunda mediante regeneración ureteral. Se pueden colocar algunos puntos reabsorbibles finos para mantener los lados del uréter en aposición con el tutor.

terno inerte, blando y con autorretención. Luego se lleva el vértice del colgajo sobre el tutor tan lejos hacia abajo como sea posible sobre la ureterotomía y se cierra el colgajo con puntos reabsorbibles separados o continuos (véase fig. 13-20B). La cara distal de la ureterotomía se deja abierta para que cicatrice en forma secundaria por regeneración ureteral, aunque pueden colocarse algunas suturas reabsorbibles finas de aproximación para mantener los lados del uréter en relación precisa con el tutor (véase fig. 13-20C).

Debe obtenerse un nefrostograma después de 6 a 8 semanas. Si no hay extravasación, se retira el tutor interno por vía cistoscópica y se repiten luego los estudios radiológicos anterógrados. Cuando se ha asegurado la permeabilidad ureteral, sin indicios de extravasación, se pinza el tubo de nefrostomía y ulteriormente se retira.

Procedimientos de "salvamento"

El manejo de una pieloplastia a cielo abierto que ha fracasado es un problema complejo que suele manejarse mejor utilizando en principio un abordaje endourológico. Sin embargo, en ocasiones estas técnicas no son aplicables o ya han fracasado como procedimiento primario o secundario. En estos casos es factible a veces una reconstrucción satisfactoria utilizando una de las técnicas de colgajo o desmembradas ya descritas. En esta circunstancia la reconstrucción quirúrgica a cielo abierto secundaria se facilitará mediante la colocación preliminar cistoscópica o anterógrada de un catéter ureteral para ayudar a la identificación y disección intraoperatoria del uréter y la pelvis renal. En estos casos a menudo existe una estenosis del uréter proximal relativamente larga para reparar. En consecuencia, al contrario de las reparaciones primarias en las cuales se debe minimizar la disección de riñón y uréter, generalmente es necesaria una amplia movilización de ambos. Esto permite desplazar el riñón hacia abajo y el uréter hacia arriba, lo que ayuda así a saltear el área de estenosis y a realizar la pieloplastia secundaria sin tensión.

Existen varias otras opciones para estas reparaciones secundarias y a menudo complejas. Muchas de estas alternativas quirúrgicas son las que generalmente se encuentran disponibles para cualquier problema ureteral extenso. Las opciones para preservar la función renal incluyen un reemplazo ileoureteral y el autotrasplante con una pielovesicostomía con colgajo de Boari. En los casos en los cuales la función del riñón afectado ya está significativamente comprometida y el riñón contralateral es normal también puede considerarse la nefrectomía, sobre todo cuando los intentos anteriores de salvamento ya han fracasado o la reparación sería particularmente compleja

por cualquier razón. Otra opción, más específica para el "fracaso de la pieloplastia", es el uso de una ureterocalicostomía.

Ureterocalicostomía

La anastomosis del uréter proximal directamente con el sistema calicinal inferior se ha convertido en una técnica de salvamento aceptada ante el fracaso de la pieloplastia (Ross y col., 1990). **La ureterocalicostomía también puede utilizarse como procedimiento reconstructivo primario siempre que una obstrucción de la unión pieloureteral o una estrechez del uréter proximal se asocie con una pelvis intrarrenal relativamente pequeña** (fig. 13-21A) o, en vista de algunos autores, cuando la unión pieloureteral se asocia con anomalías de rotación como el riñón en herradura (Levitt y col., 1981). En esos casos, esta técnica puede tener un valor particular porque proporciona un drenaje totalmente declive.

Se aísla el uréter en el retroperitoneo y se lo diseca proximalmente tan lejos como sea posible con gran cantidad de tejido periureteral. En los procedimientos secundarios la extensa formación de cicatrices puede impedir la identificación y las disecciones de la pelvis renal propiamente dicha (véase fig. 13-21B). Luego se moviliza el riñón tanto como sea necesario para ganar acceso al polo inferior. Un punto técnico importante que se debe destacar es que el parénquima que cubre el cáliz del polo renal debe ser resecado en lugar de efectuar simplemente una incisión (Couvelaire y col., 1964). La cantidad de parénquima a resecar depende de la extensión del adelgazamiento cortical ya presente. Sin embargo, nuevamente, la simple nefrotomía sobre el cáliz no será suficiente porque puede aparecer estrechez secundaria.

Se espatula lateralmente el uréter proximal y se realiza la anastomosis ureterocalicinal sobre un tutor interno. En estos casos es posible considerar la colocación de un tubo de nefrostomía. El primer punto se coloca en el vértice de la espátula ureteral y en la pared lateral del cáliz y el segundo se coloca a 180 grados de ella. Luego se completa el resto de la anastomosis utilizando una técnica de suturas "abiertas" de puntas separadas. Es decir que cada sutura es emplazada pero queda sin anudar hasta que se coloca la última sutura (véase fig. 13-21C). Esto permite realizar una anastomosis más precisa bajo visión directa. Cuando se han colocado las suturas en toda la circunferencia, se las anuda (véase fig. 13-21D).

Siempre que sea posible se cierra la cápsula renal sobre la superficie de corte del parénquima, pero no muy cerca de la anastomosis propiamente dicha como para comprometer su luz por compresión extrínseca. En cambio, se debe proteger la anastomosis rodeándola con grasa perinéfrica o un colgajo peritoneal o de epiplón (véase fig. 13-21E). Por lo general se realiza un urograma de seguimiento 1 mes después de extraer el tutor (véase fig. 13-21F).

Cuidados posoperatorios y manejo de las complicaciones

En general se colocan drenajes externos que se retiran 24 a 48 horas después de que haya cesado el avenamiento. Cuando se han colocado drenajes internos, preferimos retirarlos de forma ambulatoria en 4 a 6 semanas. Si se colocó un tubo de nefrostomía, se realiza un nefrostograma no antes de los 7 a 10 días del posoperatorio, o incluso más tarde en las reparaciones particularmente complicadas. Cuando ese estudio demostró que la anastomosis está permeable sin obstrucción o extravasación, se pinza el tubo durante 12 a 24 horas y se lo retira si no hay dolor en el flanco, fiebre o pérdida alrededor del tubo.

Si no se había dejado un tutor interno permanente y el drenaje de orina de los tubos persiste después de 7 a 10 días, o si se repite después de retirados los drenajes externos, deben realizarse estudios retrógrados e intentarse el pasaje de un tutor interno. Así, el problema por lo general se resuelve de forma inmediata y, otra vez, se retira el tutor interno 1 mes más tarde. Si fracasa el intento por pasar el tutor interno, se coloca una nefrostomía percutánea que luego se maneja como si se hubiera dejado durante la operación. Cuando la pérdida de orina persiste a pesar de la colocación del tubo de nefrostomía, debe colocarse un tutor interno o interno/externo por vía anterógrada A veces, a pesar del uso apropiado de tutores, drenajes y tubos de nefrostomía la extravasación urinaria conduce a la formación de un urinoma que se maneja mejor mediante el drenaje percutáneo directo de la colección líquida, utilizando control ecográfico o por TC.

El seguimiento estándar del resultado funcional se realiza mediante un urograma o un renograma obtenido alrededor de 4 semanas después de que se han retirado los tutores o los tubos de nefrostomía. Si el paciente se torna sintomático está indicado realizar los estudios con anterioridad. En comparación con los estudios preoperatorios, en ese momento la evaluación radiológica debe mostrar una mejoría en el grado de hidronefrosis. Si quedan dudas acerca de la importancia funcional de cualquier caliectasia residual, pueden realizarse otras evaluaciones con cualquiera de los estudios señalados antes en este capítulo para la valoración inicial de la obstrucción de la unión pieloureteral.

Pieloplastia laparoscópica

Un abordaje laparoscópico, en manos de cirujanos experimentados, puede ser una alternativa excelente tanto para los procedimientos menos invasivos como para los más invasivos. Al contrario de una endopielotomía, este abordaje permite una reparación anatómica similar a la lograda con una pieloplastia a cielo abierto; sin embargo, en comparación con la intervención quirúrgica a cielo abierto, la estadía hospitalaria asociada con un abordaje laparoscópico generalmente es más corta y la duración de la discapacidad se reduce en forma significativa.

Indicaciones y contraindicaciones

Las indicaciones para una reparación laparoscópica son similares a las de un procedimiento quirúrgico endourológico o a cielo abierto. Esencialmente el paciente debe tener una obstrucción de importancia funcional, definida por la presencia de síntomas, infección

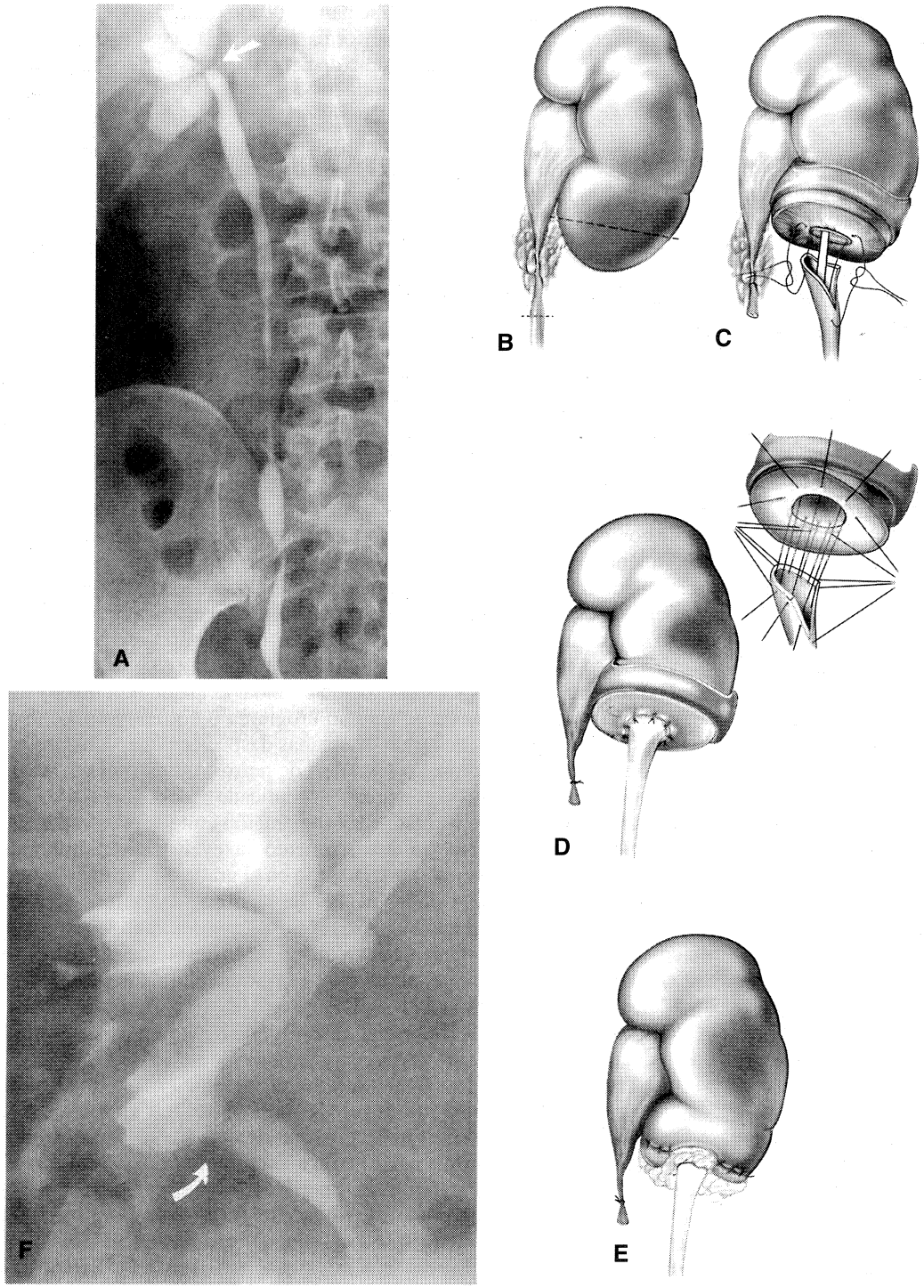


Fig. 13-21. A. Este paciente refería dolor progresivo en flanco derecho y en el estudio retrógrado se descubrió que tenía una obstrucción de la unión pieloureteral (*flecha*) asociada con una pelvis intrarrenal pequeña. Esta situación puede manejarse mejor con una ureterocalicostomía**. B.** Se identifica el uréter en el retroperitoneo y se lo diseca proximalmente lo más lejos posible. Se moviliza el riñón tanto como sea necesario para ganar acceso al polo inferior y realizar con ulterioridad la anastomosis sin tensión. Se realiza una nefrectomía del polo inferior, extirpando tanto parénquima como sea necesario para exponer un cáliz dilatado del polo inferior. **C.** Se espatula lateralmente el uréter proximal. Luego debe realizarse la anastomosis sobre un tutor interno y también debe considerarse la colocación de un tubo de nefrostomía. Las suturas iniciales se colocan en el vértice de la espatulación ureteral y la pared lateral del cáliz con una segunda sutura colocada a 180 grados de ella. **D.** Luego se completa la anastomosis de una forma "abierta", colocando cada punto circunferencialmente *(recuadro)* pero sin anudarlos hasta que se haya completado la anastomosis. **E.** Se cierra la cápsula renal sobre la superficie de corte del parénquima siempre que sea posible. Sin embargo, la cápsula no debe ser cerrada cerca de la anastomosis propiamente dicha porque eso puede comprometer la luz por compresión extrínseca. En cambio, la anastomosis debe ser protegida con un injerto de grasa perinéfrica o un colgajo de peritoneo o epiplón. **F.** El urograma excretor 2 meses después de la ureterocalicostomía derecha pone en evidencia una anastomosis ureterocalicial ampliamente permeable en el polo inferior (*flecha*).

urinaria alta unilateral o un deterioro global progresivo de la función renal. Las contraindicaciones específicas de este abordaje incluyen solo un segmento largo de obstrucción, tal que no sea posible llevar el uréter proximal de diámetro normal hasta la pelvis renal sin tensión. Aunque la presencia de cálculos renales no impide la realización de una pieloplastia laparoscópica con una extracción simultánea de los mismos la presencia de uno o más cálculos pielocalicinales a los cuales no es posible acceder fácilmente en el momento del procedimiento laparoscópico sugiere que puede ser más apropiado un abordaje alternativo. Otras ventajas específicas de un abordaje laparoscópico, en comparación con uno endoscópico o endourológico, es la presencia de vasos cruzados aberrantes que requieran transposición. A este respecto la pieloplastia laparoscópica es similar a la pieloplastia a cielo abierto. Asimismo, una pelvis renal grande y redundante puede reducirse de tamaño con un abordaje laparoscópico y ofrecer nuevamente la misma ventaja que la intervención quirúrgica a cielo abierto sobre el manejo endourológico.

Técnica

La pieloplastia laparoscópica fue informada por primera vez en 1993 tanto por Schuessler y col., como por Kavoussi y Peters, quienes utilizaron una técnica de pieloplastia desmembrada. Los aspectos técnicos destacados en las comunicaciones iniciales incluyeron la colocación de un tutor ureteral interno al comienzo del procedimiento, la reaproximación de la unión pieloureteral con puntos continuos absorbibles Nº 4-0 y la colocación de un tubo de drenaje aspirativo en el espacio retroperitoneal. Con posterioridad se ha comunicado tanto el procedimiento desmembrado como el procedimiento de tipo colgajo (Janetschek y col., 1996; Moore y col., 1997). El procedimiento se está sistematizando y ha sido descrito en detalle más recientemente (Chen y col., 1998; Jarrett, 2000).

Luego de inducir la anestesia general se realiza la cistoscopia y una pielografía retrógrada para confirmar el diagnóstico y definir totalmente la anatomía. Se coloca en ese momento un tutor ureteral interno y se deja un catéter Foley y una sonda nasogástrica permanentes. Se coloca al paciente en decúbito lateral de 45 grados y se colocan tres trocares laparoscópicos de acuerdo a si el procedimiento se realiza por vía extraperitoneal o transperitoneal. En un abordaje retroperitoneal la insuflación del balón generalmente permite una identificación temprana del uréter inmediatamente después de entrar al retroperitoneo. En un abordaje transperitoneal el uréter se identifica después de replegar el colon. Con cualquiera de los abordajes se diseca el uréter proximalmente hasta identificar la pelvis renal. Luego se movilizan completamente el uréter y la pelvis renal a nivel de la unión pieloureteral, aunque se evita la disección excesiva del uréter proximal, de modo que la irrigación vascular se mantenga intacta.

La pieloplastia desmembrada se está convirtiendo en el procedimiento laparoscópico de elección, aunque si no se presentan vasos cruzados, se puede realizar de forma análoga a los efectuados mediante una intervención quirúrgica a cielo abierto cualquiera de los procedimientos por colgajo. Se transecciona la pelvis renal circunferencialmente por encima de la unión pieloureteral para permitir la espatulación de la cara lateral del uréter proximal. Cuando se presentan vasos cruzados el uréter y la pelvis renal se transponen hacia los lados opuestos del vaso antes de realizar la anastomosis. Si la pelvis renal es particularmente redundante, también es factible una pieloplastia de reducción en este momento, simplemente resecando el exceso de tejido de la pelvis renal según se describió para la pieloplastia a cielo abierto.

Luego se colocan suturas en las esquinas utilizando una sutura reabsorbible Nº 4-0 o bien a mano o bien mediante un dispositivo de sutura semiautomático. La primera sutura se coloca a través de la porción más declive de la pelvis renal a través del vértice correspondiente del uréter espatulado lateralmente. A continuación se realiza la cara posterior de la anastomosis utilizando varios puntos separados o una sutura continua. Una vez completada la hilera se continúa con la anastomosis anterior de una forma similar (fig. 13-22). Cuando se realizó una reducción, el resto de la incisión de la pielotomía se cierra

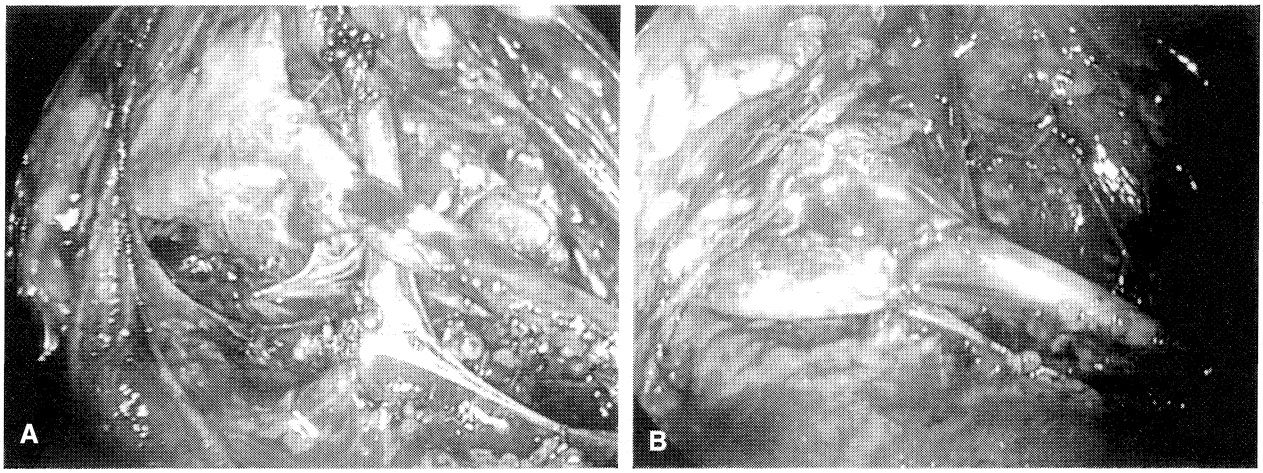


Fig. 13-22. A. Vista retroperitoneoscópica de un paciente con una obstrucción de la unión pieloureteral derecha. Obsérvese el vaso del polo inferior que cruza por delante en la unión pieloureteral. **B.** Anastomosis completada después de la pieloplastia desmembrada retroperitoneoscópica.

utilizando una técnica de sutura continua. Puede colocarse un drenaje después de completar la anastomosis a través de uno de los trocares laparoscópicos, aunque en el caso de que el procedimiento se realice por vía transperitoneal éste debe ser colocado de forma extraperitoneal.

Cuidados y complicaciones posoperatorios

Se comienza una dieta líquida el primer día del posoperatorio que se progresa rápidamente. En el período perioperatorio se mantiene un régimen de cobertura antibiótica profiláctica. Se retira el catéter Foley el segundo día del posoperatorio y el tubo de drenaje antes del alta cuando el débito es despreciable. **Si el volumen del drenaje aumenta cuando se retira el catéter Foley, éste debe ser colocado durante 5 a 7 días para eliminar el reflujo urinario hasta el tutor en el uréter tratado y disminuir la extravasación.** El tutor ureteral se retira un mes más tarde en forma ambulatoria y se realiza el seguimiento como para cualquier pieloplastia, sea endourológica, a cielo abierto o laparoscópica. La mayor parte de las complicaciones de la pieloplastia laparoscópica consiste en complicaciones de la laparoscopia general que han incluido lesión del colon, íleo transitorio, tromboflebitis o pérdida de orina. En la serie del Hopkins (Chen y col., 1998) estas complicaciones aparecieron en el 12% de los pacientes.

Resultados

En la primera presentación Schuessler y col. (1993) realizaron la pieloplastia desmembrada laparoscópica en cinco pacientes. En un seguimiento que promedió 12 meses se logró la resolución completa de los síntomas en todos los pacientes. Las ventajas principales de su procedimiento sobre la intervención quirúrgica a cielo abierto fueron una estadía hospitalaria relativamente corta, que promedió 3 días, y el retorno a las actividades rutinarias dentro de la semana. Recker y col. (1995) comunicaron una experiencia europea temprana en cinco pacientes. El procedimiento laparoscópico fue completado en cuatro de éstos y convertido uno en una intervención quirúrgica a cielo abierto. La hospitalización posoperatoria fue algo prolongada, con una media de 8 días. Los estudios radiológicos de seguimiento fueron estables o mejoraron en los cuatro pacientes. Janetschek y col. (1996), divulgaron sus resultados en Austria tanto con el abordaje retroperitoneoscópico como con el laparoscópico de la pieloplastia desmembrada y la no desmembrada, nuevamente observaron una hospitalización media relativamente prolongada de 5,1 días. El resultado satisfactorio en sus pacientes varió significativamente de acuerdo con el tipo de procedimiento reconstructivo realizado.

Chen y col. (1998) comunicaron la experiencia del Johns Hopkins con 57 pacientes que se sometieron a una pieloplastia laparoscópica en 44 casos. La técnica utilizada fue un procedimiento desmembrado estándar en 31 casos y procedimientos de colgajo en 13. La estadía hospitalaria varió desde 2 hasta 6 días, con una media de 3,3. El retorno a la actividad completa varió desde 0,5 hasta 12 semanas, con una media de 2,6. El seguimiento clínico y radiológico en ese estudio fue de 21,2 y de 15,5 meses, respectivamente y, lo que es más importante, 33 pacientes tuvieron como mínimo 1 año de seguimiento. En ese momento los puntajes para el dolor mejoraron significativamente, en base a un cuestionario analógico. El resultado radiológico a largo plazo pudo realizarse en 34 pacientes. En base al urograma excretor, la renografía diurética o la pielografía retrógrada o anterógrada se logró el éxito anatómico en 32 (94%) de 34 pacientes.

Estos reportes de la pieloplastia laparoscópica de varios centros sugieren que este procedimiento es claramente una alternativa viable tanto para el abordaje endourológico como para el quirúrgico a cielo abierto. No se ha definido claramente todavía el papel de la pieloplastia laparoscópica en un algoritmo para el manejo de la obstrucción de la unión pieloureteral de acuerdo a la experiencia de cada centro. Sin embargo, con experiencia creciente la tasa de éxito excede claramente la de los abordajes endourológicos y se aproximaría a la de la pieloplastia a cielo abierto. Bauer y col. (1999) realizaron un estudio comparativo de los resultados objetivo y subjetivo de la pieloplastia laparoscópica versus a cielo abierto en una revisión multicéntrica. Se compararon 34 pacientes con pieloplastia laparoscópica con 35 pacientes que se sometieron a una pieloplastia a cielo abierto. Estos autores no hallaron ninguna diferencia estadísticamente significativa en los puntajes de dolor y actividad posoperatorios. Las tasas objetivas de éxito también fueron equivalentes entre los grupos. Se observó un fracaso anatómico del procedimiento en un paciente tanto en el grupo laparoscópico como en el grupo a cielo abierto. Tal vez lo más importante es que estos autores llegaron a la conclusión de que ni la pieloplastia a cielo abierto ni la laparoscópica pueden garantizar el alivio completo del dolor.

URÉTER RETROCAVO

El uréter retrocavo es una rara anomalía congénita resultante de la persistencia de las venas cardinales posteriores durante el desarrollo embriológico (Considine, 1966). Esto conduce a la desviación medial de un uréter de localización posterior. La forma más frecuente también se denomina uréter circuncavo, el cual discurre desde una posición lateral dorsal por encima hasta una posición medial ventral por debajo, alrededor de la vena cava inferior (Baba y col., 1994). **Clásicamente el diagnóstico se sospecha cuando se encuentra una deformidad típica en forma de S en la pielografía intravenosa o retrógrada** (fig. 13-23A) **y en la actualidad puede obtenerse un diagnóstico definitivo de forma no invasiva mediante la TC tridimensional** (véase fig. 13-23B) (Pienkny y col., 1999). **La intervención está indicada en el contexto de una obstrucción de importancia funcional.**

Intervención quirúrgica

La reparación quirúrgica estándar es una pieloplastia. Durante este procedimiento la pelvis renal di-

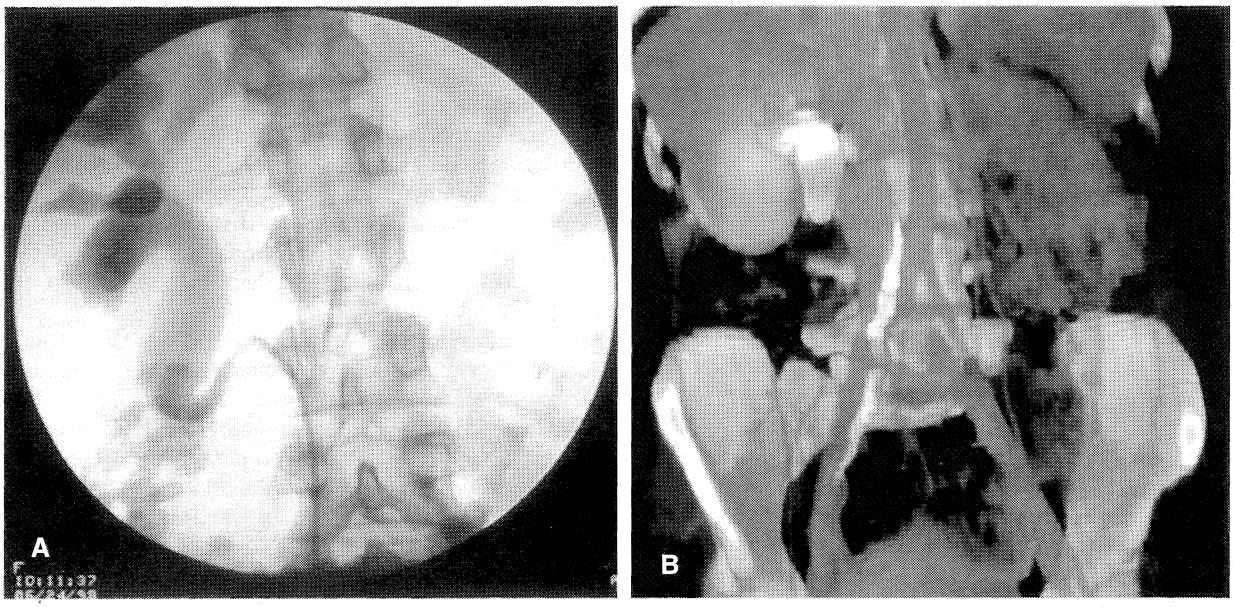


Fig. 13-23. A. El estudio retrógrado en este paciente con hidronefrosis derecha pone en evidencia una deformidad típica en forma de S resultante del uréter que discurre desde afuera hacia adentro por detrás de la vena cava. **B.** La TC helicoidal tridimensional confirma un uréter retrocavo.

latada es transeccionada y se transpone el uréter hasta su posición anatómica normal por delante de la vena cava (fig. 13-24). Más recientemente se ha utilizado un abordaje laparoscópico para lograr el mismo resultado (Baba y col., 1994).

ESTRECHEZ URETERAL

Los procesos que conducen a la formación de una estrechez ureteral generalmente se asocian con isquemia, traumatismo, fibrosis periureteral o neoplasia (cuadro 13-1). **Una evaluación cuidadosa y el tratamiento de una estrechez ureteral son esenciales para preservar la función renal y excluir la presencia de un proceso maligno.** Aunque la presentación radiológica clásica de un carcinoma de células transicionales del uréter es un defecto de relleno radiolúcido dentro de la luz con el signo característico del anillo de sello, puede aparecer como una estrechez benigna. **Además, los tumores metastásicos como cáncer de cuello uterino, próstata, ovario y colon pueden aparecer como una estrechez ureteral** (Lau y col., 1998).

Aunque la incidencia de estrecheces ureterales en la población general se desconoce, está claro que **la presencia de cálculos ureterales y el tratamiento asociado de los cálculos son factores de riesgo.** Roberts y col. (1998) evaluaron 21 pacientes con cálculos ureterales impactados y observaron que la impactación de más de 2 meses de duración se asoció con una incidencia del 24% de formación de estrecheces. Cualquier instrumentación ureteral puede conducir al desarrollo de una estrechez ureteral. A medida que los adelantos en la tecnología ureteroscópica han provisto instrumentos más pequeños y

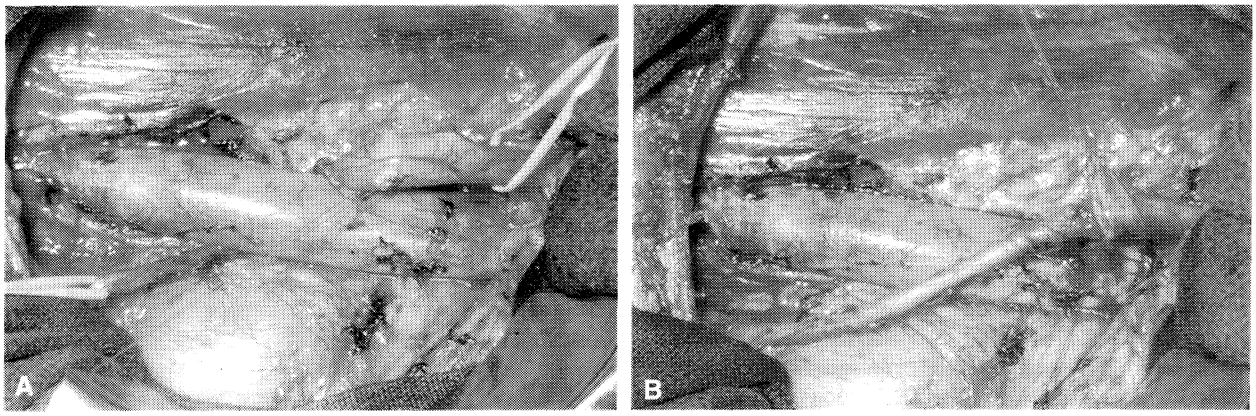


Fig. 13-24. A. Vista intraoperatoria a través de un abordaje retroperitoneal en el flanco. La cabeza del paciente está hacia la derecha. Obsérvese el uréter proximal dilatado que pasa posteriormente por detrás de la vena cava. **B.** Se ha seccionado la pelvis renal y se ha transpuesto el uréter por delante de la vena cava. Se ha completado la anastomosis.

Cuadro 13-1. *Etiología de la estrechez ureteral*

Procesos malignos (p. ej., carcinoma de células transicionales, cuello uterino)
Cálculo ureteral
Radiación
Isquemia/traumatismo debido a disección quirúrgica
Fibrosis periureteral debida a aneurisma de la aorta abdominal o endometriosis
Instrumentación endoscópica
Infección (tuberculosis)
Idiopática

más flexibles con mejores ópticas, estos procedimientos endoscópicos se han vuelto menos traumáticos y actualmente se asocian con una tasa de complicaciones a largo plazo menor del 1% (Harmon y col., 1997). **Otras causas de estreches ureterales benignas incluyen radiación, aneurisma de la aorta abdominal, infecciones, como tuberculosis o esquistosomiasis, endometriosis y traumatismo, incluida la lesión iatrogénica por una cirugía abdominal o pelviana previa** (ElAbd y col., 1996; Lacquet y col., 1997; Ramanathan y col., 1998; Oh y col., 2000). Los pacientes con presuntas estrecheces ureterales idiopáticas deben ser evaluados cuidadosamente para excluir la presencia de un proceso maligno.

Estudios diagnósticos e indicaciones para la intervención

Un urograma excretor y una pielografía retrógrada definen la ubicación y la longitud de la estrechez ureteral. Se debe realizar una ureteroscopia con biopsia o lavado y arrastre celular en todo paciente en que no es segura la etiología de la estrechez. La ecografía intramural es un enfoque innovador que nos permite caracterizar una estrechez y guiar el tratamiento (Grasso y col., 1999). Esta técnica no se encuentra ampliamente disponible, tiene una curva de aprendizaje empinada y actualmente se la considera experimental. La renografía diurética proporciona la función renal diferencial y mediante ella se evalúa la unidad renal para determinar la obstrucción funcional.

Cuando se identifica una estrechez ureteral, las indicaciones para la intervención incluyen necesidad de excluir un proceso maligno, función renal comprometida, pielonefritis recurrente y dolor asociado con la obstrucción funcional.

Opciones de intervención

Dilatación con balón

La dilatación retrógrada de las estrecheces ureterales ha formado parte durante largo tiempo de los recursos urológicos. Desde el punto de vista histórico el procedimiento se realizaba mediante el pasaje intermitente de catéteres ureterales. No obstante, la técnica pocas veces era definitiva y habitualmente requería dilataciones repetidas de forma regular. A comienzos de la década de 1980 se introdujeron los balones angiográficos y vasculares en la práctica urológica, y la técnica de dilatación con balón con la colocación transitoria de un tutor interno se convirtió en un modo aceptado de tratamiento (Banner y col., 1983; Finnerty y col., 1984).

Como en todo paciente con una estrechez ureteral, las indicaciones de la intervención incluyen la obstrucción funcional significativa. Las contraindicaciones de este abordaje incluyen la infección activa o un segmento particularmente largo de obstrucción, es decir de más de 2 cm, porque la dilatación aislada pocas veces tendrá éxito en esta circunstancia.

Está indicado un abordaje retrógrado siempre que el acceso a través del área estrechada se logre fácilmente utilizando técnicas transuretrales. El procedimiento comienza por lo general con una pielografía retrógrada realizada bajo control radioscópico para delinear con precisión el sitio y la longitud de la estrechez. Se pasa un alambre guía con punta flexible de forma retrógrada a través de la zona estrechada y se lo introduce proximalmente en el sistema pielocalicinal. Aun en las estrecheces "apretadas" por lo general se puede superar con un alambre guía hidrófilo a través del área afectada. Esto se logra con mayor facilidad haciendo pasar un catéter de extremo abierto hasta el nivel de la estrechez, el cual se utiliza como guía para el alambre hidrófilo o de punta flexible. Entonces el pasaje del catéter de extremo abierto a través del área estrechada sobre el alambre ayuda a la introducción ulterior de un catéter con balón. Se han descrito con detalle técnicas para franquear áreas de obstrucción difíciles (Mata y col., 1994).

En este punto se extrae el catéter de extremo abierto y se lo reemplaza por un balón de 4 a 6 mm, 4 cm de longitud y alta presión. Nuevamente utilizando control radioscópico se coloca el catéter con balón a través del área estrechada y se verifica su colocación correcta mediante la visualización de los marcadores radiopacos en los extremos del balón. A continuación se inicia la insuflación del balón. Por lo general se visualiza una "cintura" en el área estrechada, que desaparece con la insuflación progresiva del balón (fig. 13-25). Se desinfla el balón y se lo extrae. Queda colocado un alambre guía que se utiliza para pasar un tutor interno, que se deja colocado durante 2 a 4 semanas. Por lo general se realizan estudios radiológicos de seguimiento que incluyen urograma excretor, ecografía o renografía diurética alrededor de 1 mes después de extraer el tutor y a intervalos de 6 a 12 meses en adelante.

En ocasiones, sobre todo en las estrecheces particularmente apretadas, no es factible un acceso a través del área afectada utilizando solo el control radioscópico. En estos casos la visualización ureteroscópica directa puede ayudar en el pasaje inicial del alambre guía y el procedimiento puede continuarse según se describe. Como alternativa, puede pasarse a través del ureteroscopio un balón de bajo perfil y se dilata la estrechez bajo visualización directa.

Abordaje anterógrado

A veces el acceso retrógrado a través de un área estrechada es imposible. En estos casos el acceso es posible

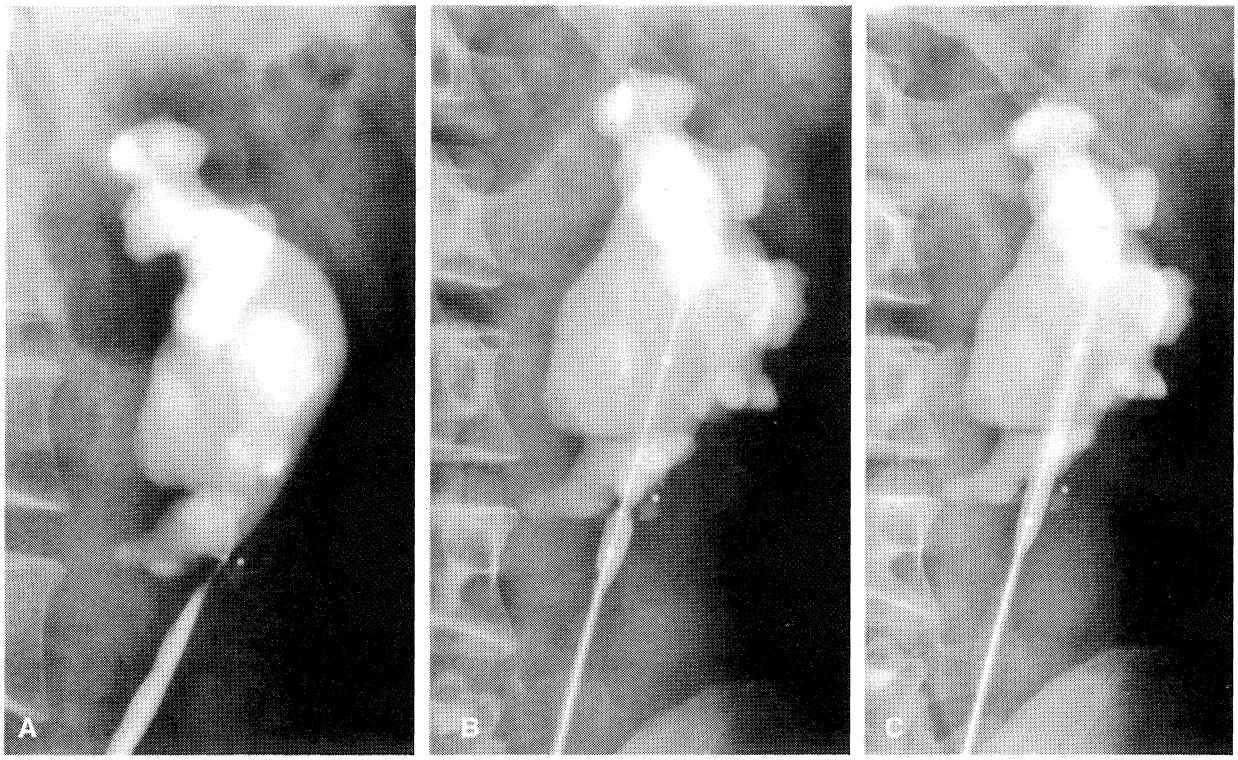


Fig. 13-25. A. El estudio retrógrado confirma una corta estrechez a nivel de la unión pieloureteral en este paciente con un riñón en herradura derivado después del fracaso del manejo ureteroscópico de un cálculo ureteral impactado en ese nivel. **B.** La estrechez ha sido atravesada con un alambre guía, sobre el cual se ha pasado un balón de alta presión. Se aprecia una cintura a nivel de la estrechez durante la insuflación del balón. **C.** La insuflación del balón y la dilatación de la estrechez son completos con desaparición de la cintura.

mediante un abordaje anterógrado con control radioscópico (Banner y Pollack, 1984; Mitty y col., 1983), con visualización ureteroscópica anterógrada directa o sin ella (De Jonge y col., 1986).

Se establece un drenaje mediante nefrostomía percutánea y, en casos asociados con infección o compromiso de la función renal, se instituye el drenaje percutáneo aislado que permite la resolución de la infección y el retorno a la función renal basal. Una vez logrado, se utiliza el trayecto percutáneo para el acceso a un abordaje con control radioscópico o ureteroscópico. Luego el procedimiento es análogo a un abordaje retrógrado. Bajo control radioscópico se utiliza un estudio anterógrado con agentes de contraste para definir de manera definitiva el sitio y la longitud de la estrechez. Se pasa un alambre guía con punta flexible o un alambre deslizante de forma anterógrada a través del nivel de la obstrucción, después de lo cual se pasa un catéter con balón y se insufla progresivamente el balón hasta que desaparece la cintura (fig. 13-26). Se extrae el catéter con balón sobre un alambre y se reemplaza por un tutor interno y también se deja de forma permanente un tubo de nefrostomía. Se obtiene un nefrostograma de seguimiento en 24 a 48 horas para asegurar la posición correcta del tutor interno funcionante y, en ese momento, se puede retirar el tubo de nefrostomía. Como alternativa, se mantiene el acceso mediante el uso de un tutor interno/externo, al que puede taparse para permitir el drenaje interno.

Resultados

Los reportes iniciales de la dilatación retrógrada y anterógrada con balón de las estrecheces ureterales sugirieron que los resultados eran mejores cuando la estrechez era anastomótica y de duración y longitud relativamente cortas (King y col., 1984b; Chang y col., 1987; Netto y col., 1990). Goldfischer y Gerber (1997) revisaron la literatura en relación con los resultados de la dilatación con balón de las estrecheces ureterales y observaron tasas de éxito que variaban entre el 50 y el 76%. En esa revisión los mejores resultados se obtuvieron en los pacientes con estrecheces iatrogénicas no anastomóticas como las que siguen a la instrumentación ureteroscópica. En ese contexto, se logró una tasa de éxito del 85% comparada con una tasa del 50% para las estrecheces anastomóticas. Se observó nuevamente el impacto y la duración de la estrechez sobre las tasas de éxito. Richter y col. (2000) revisaron recientemente sus resultados con la dilatación con balón en 114 pacientes con un seguimiento mínimo de 2 años. Como en otras series, la dilatación con balón tuvo más éxito en los pacientes con estrecheces relativamente cortas. Además, estos autores observaron la importancia de una irrigación vascular intacta sobre el éxito de este procedimiento. En las estrecheces ureterales más largas y en las asociadas con compromiso de la irrigación vascular se recomendó un abordaje incisional (endoureterotomía) con la colocación de tutores como una alternativa endourológica más exitosa de la dilatación con balón.

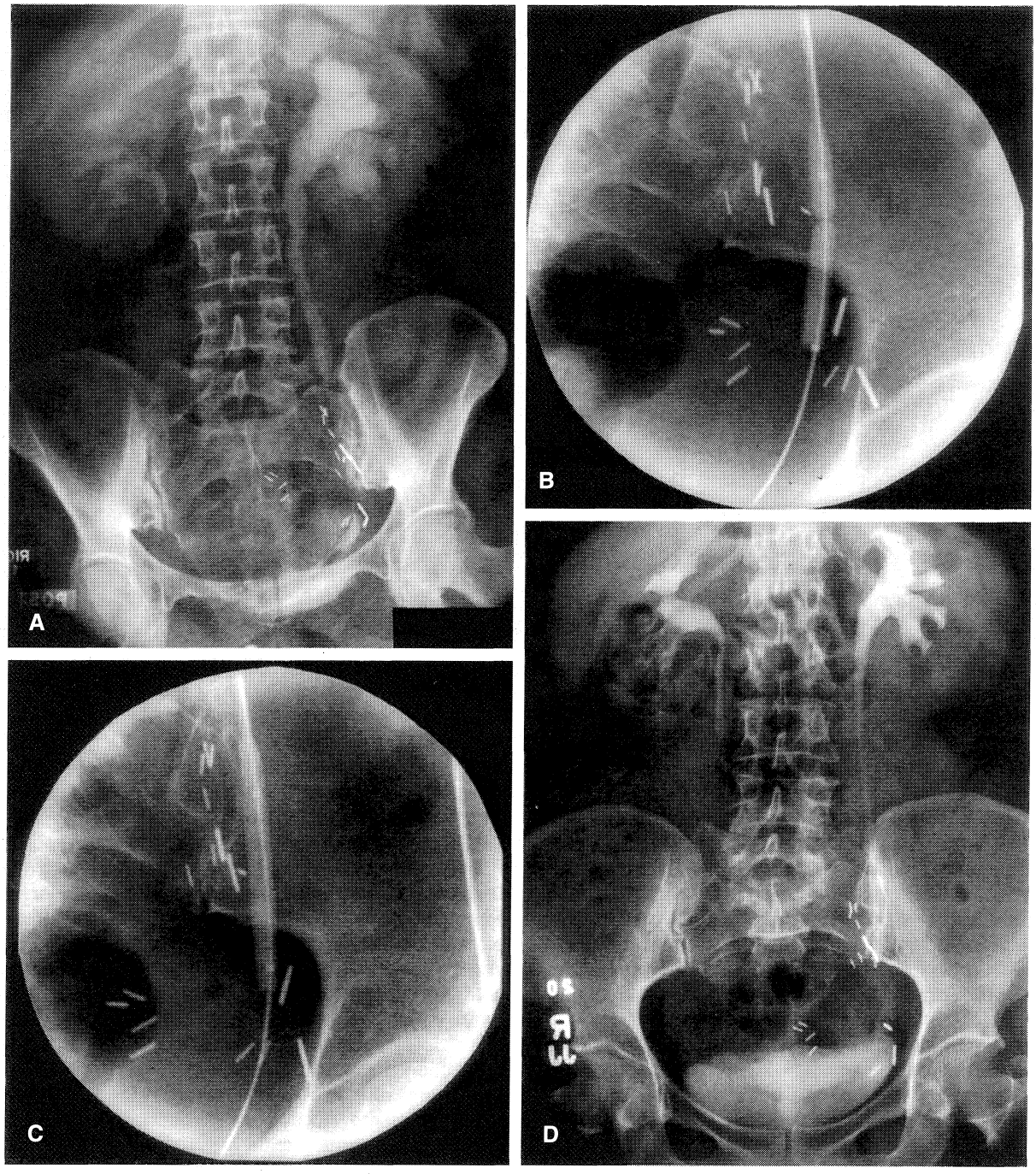


Fig. 13-26. A. Este paciente fue derivado para el manejo de una estrechez de la anastomosis ureterovesical después del reimplante del uréter izquierdo y este urograma excretor muestra hidronefrosis de ese lado. No fue posible un acceso retrógrado a través de la anastomosis neoureteral. **B.** Se obtuvo un acceso percutáneo y se pasó un alambre de forma anterógrada. Con la insuflación inicial del balón se apreció una cintura en el sitio de la estrechez. **C.** Se ha completado la insuflación del balón con desaparición de la cintura. **D.** El urograma excretor de seguimiento 6 semanas después de retirado el tutor muestra una disminución importante del grado de hidronefrosis en comparación con el estudio previo a la dilatación (**A**).

Endoureterotomía

La incisión ureteral endoluminal seguida por la colocación de un tutor ureteral era una extensión natural de la dilatación con balón para el manejo "mínimamente invasivo" de las estrecheces ureterales. Al igual que en la dilatación con balón, el acceso al área estrechada y a través de ella puede obtenerse de forma retrógrada o anterógrada, aunque se prefiere un abordaje retrógrado siempre que sea posible porque es menos invasivo. El procedimiento puede realizarse bajo visión directa utilizando control ureteroscópico o puede ser guiado por radioscopia.

Abordaje ureteroscópico

Se realiza un estudio retrógrado bajo control radioscópico al inicio del procedimiento. Siempre que sea posible se pasa un alambre guía con punta flexible o un alambre deslizante hidrófilo a través del nivel de la obstrucción, como señalamos antes. Si no es posible pasar un alambre a través del área estrechada utilizando control radioscópico aislado, se pasa un ureteroscopio semirrígido o flexible hasta el nivel de la obstrucción y se hace avanzar el alambre guía por el área afectada bajo visión directa. Luego se extrae el ureteroscopio, pero siempre se deja colocado un alambre de seguridad a través de la estrechez. A continuación se vuelve a introducir el ureteroscopio y se introduce junto al alambre guía hasta el nivel de la obstrucción.

La posición de la incisión de endoureterotomía se elige en función del nivel del uréter afectado. En general sobre las estrecheces ureterales inferiores se efectúa una incisión anteromedial con cuidado de permanecer lejos de los vasos ilíacos. Por el contrario, las estrecheces ureterales medias y superiores son incididas en forma lateral o posterolateral, nuevamente lejos de los vasos sanguíneos (Meretyk y col., 1992).

La incisión de ureterotomía propiamente dicha puede realizarse utilizando un bisturí frío (Schneider y col., 1991; Yamada y col., 1995), un electrodo cortante (Conlin y col., 1996) o un láser de holmio (fig. 13-27). En todos los casos la incisión se realiza desde la luz ureteral hacia afuera hasta la grasa periureteral en todo el espesor de la pared. Proximalmente y distalmente la endoureterotomía debe abarcar 2 a 3 mm de tejido ureteral normal. Una vez completada la incisión de endoureterotomía se utiliza el alambre guía restante para introducir un tutor interno. En general debe utilizarse el tutor más grande que pasa fácilmente porque los tutores más grandes se han asociado con mejores resultados, aunque estas diferencias no han sido estadísticamente significativas (Hwang y col., 1996).

Abordaje anterógrado

Cuando no puede lograrse el acceso ureteroscópico visual directo al área estrechada de forma retrógrada, puede utilizarse un abordaje anterógrado. Se instituye el drenaje mediante tubo de nefrostomía y se espera la resolución de cualquier infección o compromiso de la función renal asociado antes de la incisión definitiva. Se dilata el trayecto percutáneo hasta un tamaño lo suficientemente grande como para permitir la introducción de una funda operativa a través de la cual se introduce un ureteroscopio flexible. Luego se realiza el procedimiento de una forma análoga a un abordaje retrógrado. Nuevamente, un alambre de seguridad debe estar colocado en todo momento junto al ureteroscopio, a través del área obstruida y enrollado distalmente en la vejiga.

Abordaje retrógrado/anterógrado combinado

Pocas veces una estrechez ureteral se asocia con un área de obliteración ureteral completa a través de la cual no es posible pasar un alambre para permitir la dilatación ulterior con balón o la endoureterotomía ureteroscópica. En estos casos se ha descrito un enfoque retrógrado/anterógrado combinado (Cardella y col., 1985; Conlin y col., 1996). El área obstruida se define radiológicamente con una pielografía anterógrada y retrógrada simultánea. Se introducen ureteroscopios simultáneos tanto de forma retrógrada como anterógrada y se localizan bajo control radioscópico los dos extremos ureterales opuestos. Luego se pasa un alambre guía operativo desde un extremo del uréter, hasta la otra luz, utilizando una combinación de control radioscópico y por visión directa. En los segmentos ureterales completamente obliterados esto se logra con mayor facilidad utilizando el extremo rígido de un alambre guía pasado a través de un ureteroscopio semirrígido mediante el abordaje retrógrado, aunque cuando no puede colocarse un ureteroscopio semirrígido puede utilizarse un ureteroscopio flexible o incluso un catéter ureteral de extremo abierto para estabilizar el alambre desde arriba o desde abajo.

Una técnica de "corte hacia la luz" puede ser útil en esta circunstancia. Se alinean los segmentos ureterales tan estrechamente como sea posible bajo control endoscópico y radioscópico y se desconecta la fuente luminosa de uno de los ureteroscopios. Entonces se utiliza la luz del ureteroscopio opuesto para ayudar a restablecer la continuidad urinaria. Luego se vuelve a canular el área estrechada utilizando el extremo rígido de un alambre guía, un pequeño electrodo de electrocauterio o láser de holmio. Una vez que se obtiene el control del pasaje de un extremo hasta el otro con el alambre guía, se hace progresar un tutor y se deja colocado de 8 a 10 semanas. Como en otros abordajes endourológicos de estrecheces ureterales, las tasas de éxito están inversamente relacionadas con la longitud del área estrechada. Así, en el contexto de un segmento completamente obliterado, el restablecimiento de un uréter no obstruido y no dependiente del tutor es muy inusual. Sin embargo, el mantenimiento del flujo urinario, aun cuando dependa de un tutor "permanente", es un beneficio en la calidad de vida en algunos pacientes que de otra forma serían de alto riesgo.

Incisión mediante catéter balón con alambre cauterio

La incisión mediante balón con alambre cauterio se ha utilizado para las estrecheces ureterales de la misma forma que se hace para la obstrucción de la unión pieloureteral. El procedimiento requiere el acceso con el alambre guía a través del área estrechada y se realiza bajo control radioscópico. El balón con alambre cauterio se pasa de forma retrógrada o anterógrada y se coloca a través de la estrechez mediante marcadores radiopacos. En el uréter proximal la incisión debe ser posterolateral, mientras que en el uréter distal se utiliza una incisión anteromedial. **Nunca debe utilizarse una incisión con balón con alambre cauterio con control radioscópico en íntima proximidad con los grandes vasos, como a nivel ilíaco del uréter.** Como en cualquier forma de manejo ureteral, el éxito cuando se emplea esta técnica depende de la longitud y la vascularidad del segmento afectado (Chandho-

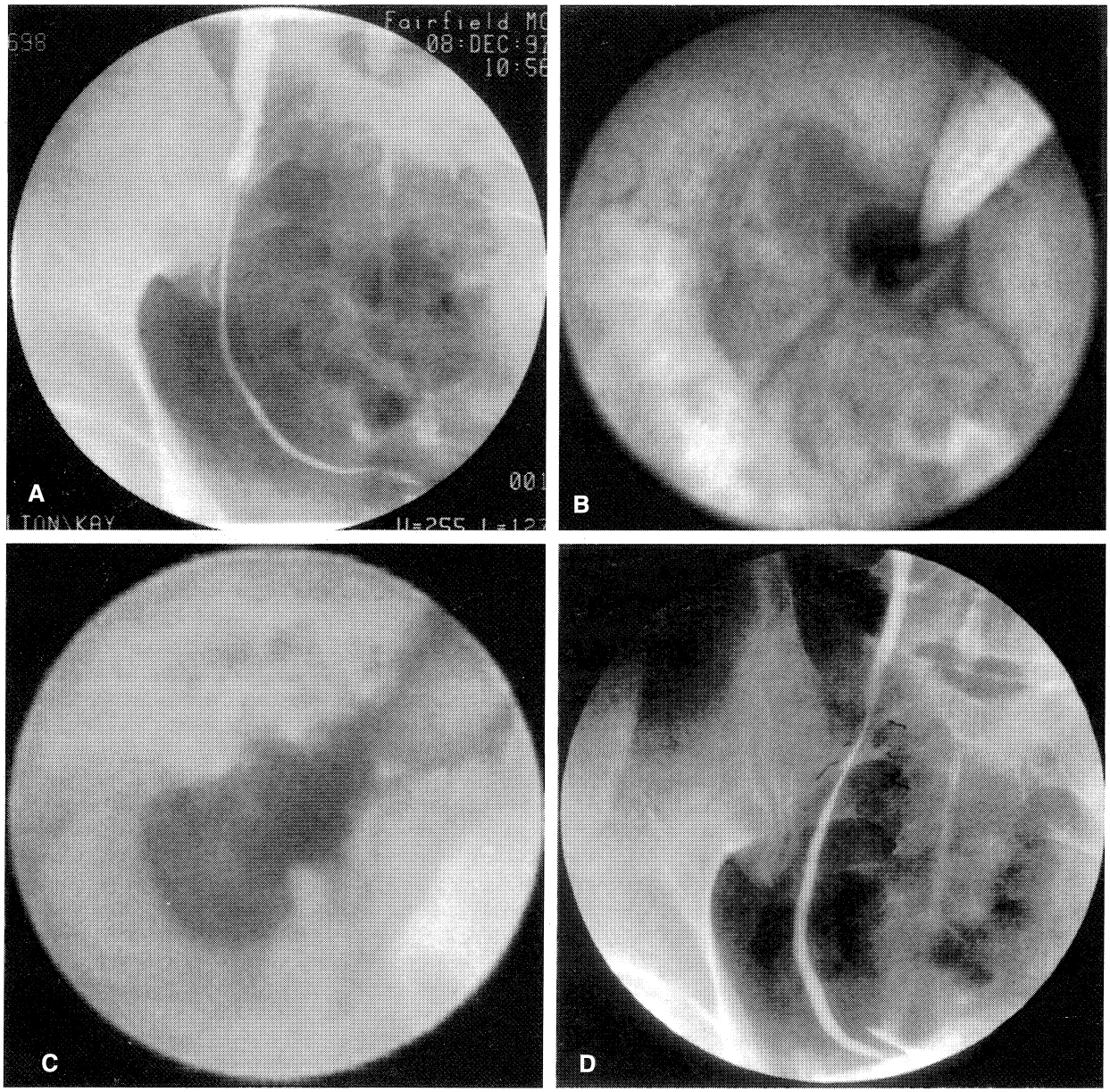


Fig. 13-27. A. El estudio anterógrado confirma la hidronefrosis a nivel del uréter ilíaco en este paciente derivado para el manejo después de una ureterolitotomía complicada a cielo abierto. **B.** La vista ureteroscópica confirma una estrechez ureteral apretada. **C.** La luz ureteral se encuentra ampliamente permeable después de la endoureterotomía con láser de holmio. **D.** El ureterograma de seguimiento confirma la resolución de la estrechez.

ke y col., 1993b; Cohen y col., 1996; Wolf y col., 1997). En muchos centros el uso de la incisión mediante balón con alambre cauterio bajo control radioscópico se ha reemplazado por un abordaje ureteroscópico retrógrado o anterógrado con control visual.

Reparación quirúrgica a cielo abierto

Ureteroureterostomía

Cuando se prepara un paciente para la reparación a cielo abierto de una estrechez ureteral debe evaluarse cuidadosamente la localización y la longitud de la estrechez (cuadro 13-2). Aunque la ureteroureterostomía es conceptualmente la forma más sencilla de reconstrucción ureteral, su éxito depende de los criterios de selección estricta de los pacientes y de la técnica quirúrgica precisa. El más apropiado es un defecto corto que afecta el uréter superior o el uréter medio, que se presenta como una estrechez benigna o como consecuencia de una lesión intraoperatoria o un traumatismo penetrante. Las anomalías congénitas como el uréter retrocavo o un sistema doble con un uréter ectópico hacia la porción del polo superior también puede ser manejado con una ureteroureterostomía (Smith y col., 1989; Galmes Belmonte y col., 1994). Otras indicaciones incluyen una estrechez ureteral del donante en un paciente con trasplante renal en el cual es posible realizar la reconstrucción mediante

Cuadro 13-2. *Clasificación de la longitud habitual del defecto ureteral que puede ser salvada con distintas técnicas quirúrgicas para la reconstrucción del uréter*

Procedimiento	*Longitud del defecto ureteral (cm)*
Ureteroureterostomía	2-3
Ureteroneocistostomía sola	4-5
Ureteroneocistostomía con fijación al psoas	6-10
Ureteroneocistostomía con colgajo de Boari	12-15
Descenso renal	5-8

una ureteroureterostomía hacia un uréter nativo sano y un tumor medioureteral en el caso de una insuficiencia renal o un riñón único.

Dado que la tensión sobre la anastomosis casi siempre conduce a la formación de una estrechez, solo los defectos cortos deben manejarse mediante una ureteroureterostomía. A menudo solo se puede determinar durante la intervención si es factible o no una movilidad suficiente para permitir una ureteroureterostomía adecuada. **Las anormalidades ureterales bajas se manejan mejor mediante ureteroneocistostomía con una fijación al psoas o un colgajo de Boari o sin ellos.** La evaluación preoperatoria incluye un urograma excretor y una pielografía retrógrada si estuviera indicada. Deben individualizarse otras evaluaciones como un renograma de medicina nuclear para evaluar la función renal y la ureteroscopia, el lavado ureteral o el cepillado para descartar el carcinoma.

El abordaje quirúrgico óptimo depende del nivel de la patología ureteral. Un abordaje lumbar permite acceder al uréter superior y una incisión de Gibson es apropiada para el uréter medio. El uréter inferior puede abordarse a través de una incisión más baja en la línea media. Sin embargo, si el paciente ha sufrido una lesión ureteral iatrogénica por una cirugía previa realizada a través de una incisión de Pfannenstiel, esta incisión previa puede usarse. La disección del uréter proximal puede ser difícil a través de una Pfannenstiel, con lo que se requiere extensión hacia arriba de la porción lateral de la incisión a manera de "palo de hockey". Por lo general se emplea la disección extraperitoneal salvo en casos de lesión ureteral quirúrgica.

Una vez realizada una incisión apropiada se despliega el espacio retroperitoneal y se moviliza y separa hacia adentro el espacio retroperitoneal. **El uréter está adherido al peritoneo posterior y se identifica más fácilmente cuando cruza los vasos ilíacos.** Se coloca un drenaje de Penrose, una lazada vascular o una pinza de Babcock alrededor del uréter. Se deben tomar precauciones en preservar la adventicia y la irrigación del uréter.

El grado de movilización ureteral requerido depende de la circunstancia clínica. Por lo general se debe realizar una movilización suficiente como para poder evitar la tensión una vez seccionado el uréter enfermo. Con una herida por arma de fuego se debe resecar el tejido desvitalizado y un segmento de uréter de aspecto normal para eliminar la isquemia tardía por el efecto de estallido. En los niños que se someten a una ureteroureterostomía en un sistema doble debe realizarse una movilización mínima del uréter receptor para preservar su irrigación. Se debe reducir al mínimo la manipulación del uréter con pinzas. Una vez que se ha recortado en forma adecuada el uréter hasta el tejido sano, movilizado y orientado correctamente, se lo espatula 5 a 6 mm. La espatulación se realiza en ambos segmentos ureterales con 180 grados de rotación. Un uréter muy dilatado puede ser seccionado oblicuamente y no espatulado para equipararlo a la circunferencia del segmento no dilatado. Se coloca un punto fino de hilo reabsorbible en el ángulo de un segmento ureteral y el vértice del otro y se lo anuda por fuera de la luz. Se suturan de forma similar la esquina y el vértice opuesto. A continuación se puede proseguir la anastomosis a modo de punto continuo con los cabos de estas dos suturas en tomas de 2 mm y anudándolas entre sí o con puntos separados (fig. 13-28). Se debe colocar un tutor en doble J antes de completar el cierre.

La observación de reflujo del líquido de irrigación con azul de metileno desde la vejiga hasta la ureterotomía puede utilizarse para verificar la colocación del tutor en la vejiga. Puede movilizarse la grasa retroperitoneal o el epiplón para rodear la anastomosis. El retroperitoneo debe ser drenado y por lo general se deja de forma permanente un catéter Foley durante 1 a 2 días. Se puede retirar el drenaje cuando hay un exudado mínimo durante 24 a 48 horas. Si el drenaje no es totalmente retroperitoneal, el líquido peritoneal debe diferenciarse de la orina extravasada. El nivel de creatinina del líquido determina la naturaleza del drenaje y permite la extracción segura del drenaje si no hay extravasación de orina. El tutor en doble J se extrae por vía endoscópica, habitualmente 4 a 6 semanas después de la operación.

La tasa de éxito en el caso de una ureteroureterostomía hermética es mayor del 90% (Carlton y col., 1969). Guiter y col. (1985) realizaron en forma sistemática la ureteroureterostomía cuando restablecían la continuidad urinaria en pacientes con trasplantes renales. No ocurrieron estenosis y solo el 4% de los pacientes requirió cirugía por una fístula urinaria. Cuando se sospecha una fístula debe obtenerse una radiografía simple de abdomen para verificar la colocación correcta del tutor en doble J. La proximidad de un drenaje con la anastomosis puede incrementar una filtración. Se puede colocar un dispositivo de aspiración para el drenaje continuo y se va retirando gradualmente un Penrose para permitir una cicatrización correcta. El reflujo por la micción o los espasmos vesicales también contribuyen en ocasiones a la extravasación y puede ser manejado mediante un drenaje con catéter Foley y anticolinérgicos. El drenaje prolongado puede requerir la colocación de un tubo de nefrostomía para su derivación proximal.

Actualmente es posible ofrecer un abordaje laparoscópico a los pacientes que de otro modo requerirían una reparación quirúrgica a cielo abierto para las estrecheces ureterales. Nezhat y col. (1992) divulgaron por primera vez el tratamiento laparoscópico de un uréter obstruido debido a endometriosis utilizando una resección laparoscópica y la ureteroureterostomía. Al inicio del procedimiento se colocó un catéter ureteral para ayudar a la

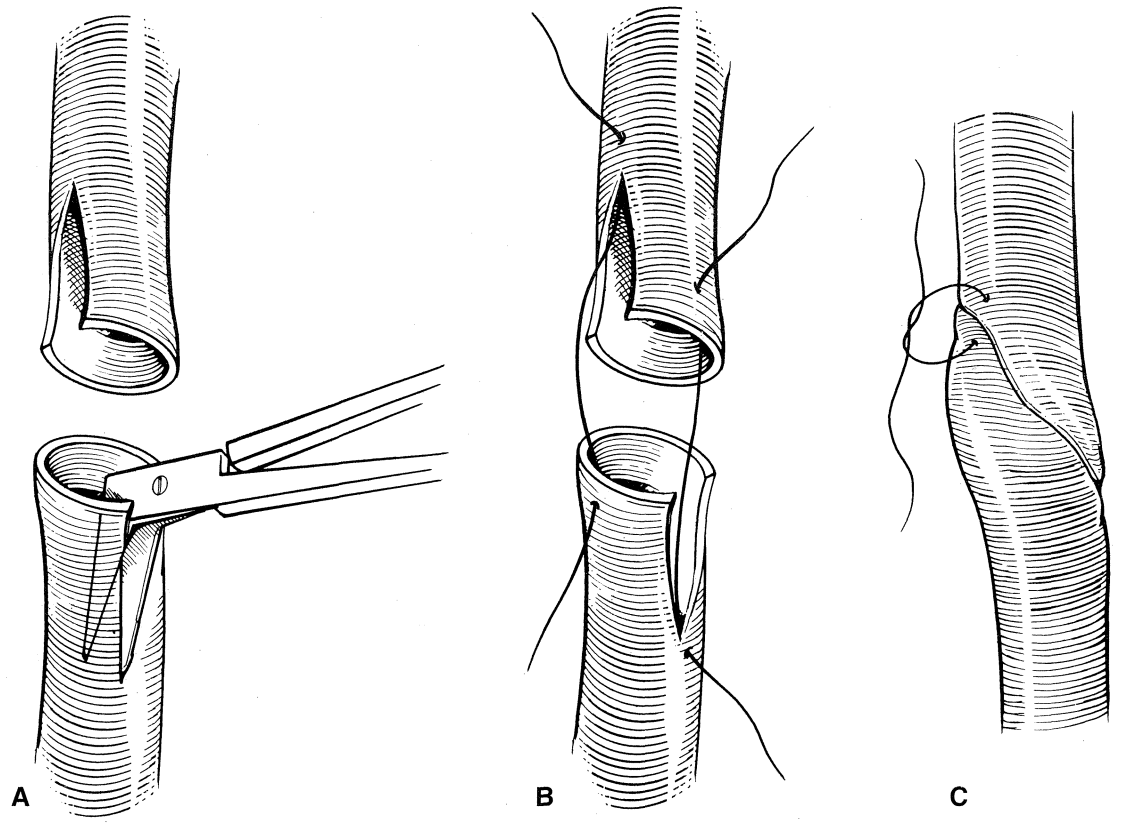


Fig. 13-28. A-C. Ureteroureterostomía terminoterminal espatulada.

identificación y la disección del uréter. El segmento obliterado del uréter fue resecado totalmente y se realizó una anastomosis terminoterminal sobre un tutor interno. En la actualidad la ureteroureterostomía laparoscópica es un procedimiento laparoscópico estándar aplicable a casi cualquier paciente con un área de obstrucción relativamente corta.

Ureteroneocistostomía

La ureteroneocistostomía para el reflujo vesicoureteral se cubre en detalle en otra parte de este texto. La ureteroneocistostomía sin fijación al psoas ni colgajo de Boari en un adulto está indicada para la lesión o la obstrucción que afecta los 3 a 4 cm distales del uréter, como estrechez, traumatismo penetrante o lesión intraoperatoria. Puede realizarse el reimplante extravesical de Lich-Gregoir a través de una incisión más baja en la línea media o una incisión de Pfannenstiel. Es necesario colocar un catéter Foley preferentemente a través de un abordaje extraperitoneal, por lo general el uréter se identifica cuando cruza los vasos ilíacos y es rodeado con un drenaje de Penrose o una lazada vascular. Se diseca distalmente el uréter y se lo secciona a nivel de la lesión. El uréter es movilizado proximalmente, con cuidado de preservar la adventicia ureteral y la irrigación sanguínea. Se realiza una ureteroneocistostomía directa cuando sea posible efectuar una anastomosis sin tensión. De otro modo, se utiliza una fijación al psoas o un colgajo de Boari. Se puede realizar una anastomosis directa no tunelizada si el reflujo posoperatorio no constituye un problema. De otro modo, se crea un túnel por debajo de la mucosa. En el posoperatorio se puede utilizar un tutor en doble J y por lo general deben colocarse tubos de drenaje.

Stefanovic y col. (1991) evaluaron la necesidad de prevenir el reflujo en el adulto sometido a una reconstrucción ureteral. **En una revisión retrospectiva de adultos que habían sido sometidos a una ureteroneocistostomía estos autores arribaron a la conclusión de que no había ninguna diferencia en la preservación de la función renal o en el riesgo de estenosis con los procedimientos antirreflujo en comparación con los procedimientos con reflujo.** No es claro si una anastomosis sin reflujo disminuye el riesgo de pielonefritis en el paciente adulto.

Fijación al psoas

La fijación al psoas, según la popularizaran Turner-Warwick y Worth en 1969, es un medio eficaz para saltear un defecto del tercio inferior del uréter. Las indicaciones incluyen la lesión del uréter distal, las fístulas ureterales secundarias a cirugía pelviana, la resección segmentaria de un tumor del uréter distal y el fracaso de la ureteroneocistostomía (Prout y Koontz, 1970; Ehrlich y col., 1978; Rodo Salas y col., 1991). También se puede utilizar una fijación al psoas junto con una transureteroureterostomía en las reconstrucciones más complicadas de

las vías urinarias. **Por lo general una vejiga pequeña y contraída es una contraindicación porque es posible que no existan un tamaño y una movilidad suficientes de la vejiga.** Antes de la operación debe caracterizarse el defecto ureteral mediante una pielografía intravenosa o un nefrostograma anterógrado y una pielografía retrógrada. **Los defectos ureterales proximales al reborde pelviano suelen requerir más que una simple fijación al psoas.** Los estudios urodinámicos pueden proporcionar información en relación con la capacidad y la distensibilidad del detrusor. La obstrucción del tracto de salida vesical o la disfunción neurogénica deben ser tratados en el preoperatorio.

Por lo general se emplea una incisión de Pfannenstiel o una incisión baja en la línea media. Se coloca un catéter ureteral y se instilan en la vejiga 200 mL de agua estéril. Se despliega el espacio de Retzius y se moviliza la vejiga, liberando sus inserciones peritoneales y seccionando el conducto deferente o el ligamento redondo. Ejerciendo tracción sobre la cúpula homolateral, la vejiga debe poder llegar por encima de los vasos ilíacos. **Se obtiene una mayor movilidad seccionando la arteria vesical superior contralateral.** El uréter afectado se identifica cuando cruza los vasos ilíacos y se corta inmediatamente por encima al segmento enfermo. Se coloca un punto de fijación fino sobre el uréter proximal normal y se moviliza cuidadosamente el mismo. El desplazamiento manual de la vejiga hacia el uréter homolateral puede verse facilitado mediante una cistostomía anterior. Aunque por lo general se utiliza una cistostomía vertical u oblicua, algunos autores recomiendan una incisión horizontal, que luego es cerrada verticalmente con el método de Heineke-Mikulicz.

Se introduce el uréter en la vejiga en la cara superolateral de la cúpula y se realiza la anastomosis, con un túnel submucoso o sin él. **Se fija la cúpula vesical homolateral al tendón del psoas menor, si estuviera presente, o al músculo psoas mayor utilizando varios puntos reabsorbibles. Se deben tomar precauciones para evitar la lesión del nervio genitourinario cuando se colocan estas suturas.** Como alternativa, la fijación del psoas puede realizarse antes del reimplante ureteral. En general se coloca un tutor en doble J y se realiza el cierre vesical con suturas reabsorbibles (fig. 13-29).

Una fijación al psoas puede proporcionar otros 5 cm de longitud en comparación con la ureteroneocistostomía sola; sus ventajas sobre el colgajo de Boari incluyen su sencillez, una mejor vascularización, la facilidad de la vigilancia endoscópica y mínimas dificultades miccionales. La tasa de éxito del reimplante ureteral con una fijación al psoas es mayor del 85% tanto en adultos como en niños (Mathews y Marshall, 1997). Las complicaciones más frecuentes son la fístula urinaria y la obstrucción ureteral (fig. 13-30).

Colgajo de Boari

Los defectos del uréter medio presentan un desafío quirúrgico particular debido a su pobre irrigación y a los problemas potenciales para lograr una reparación sin tensión. Cuando el segmento enfermo es demasiado largo o la movilidad ureteral es demasiado limitada como para

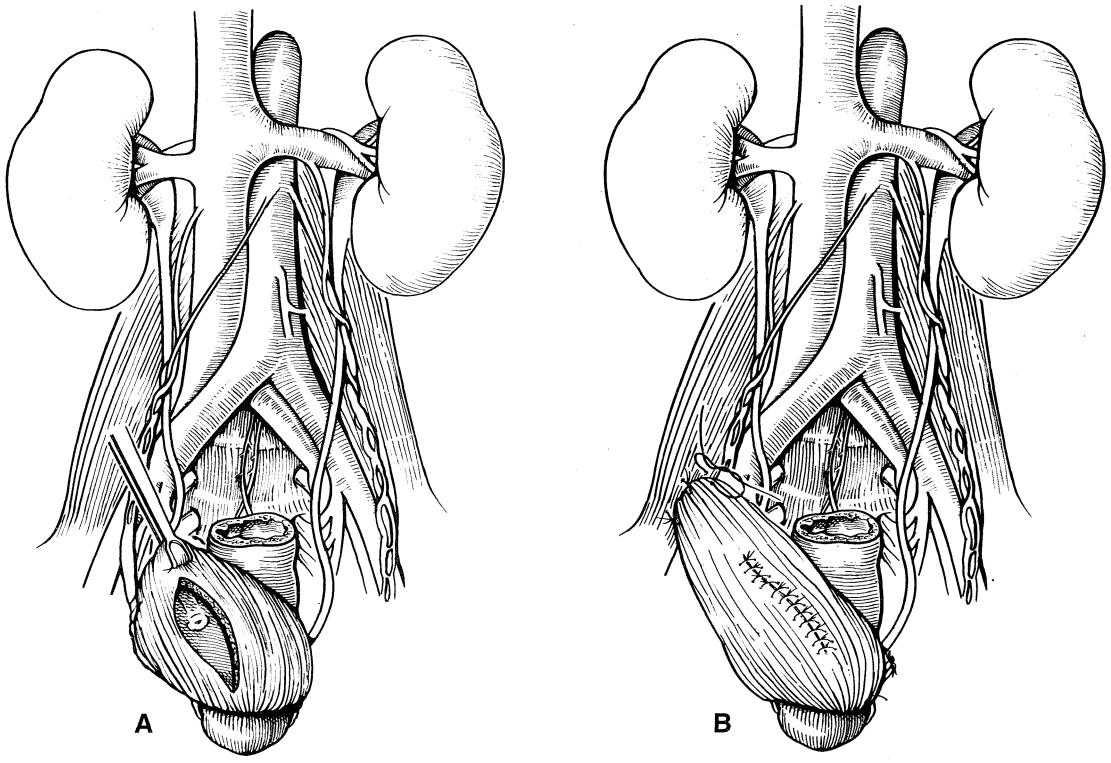


Fig. 13-29. Fijación al psoas. **A.** Se moviliza la vejiga y se realiza una cistostomía anterior. **B.** Se vuelve a implantar el uréter y se fija la cúpula vesical homolateral al tendón del psoas.

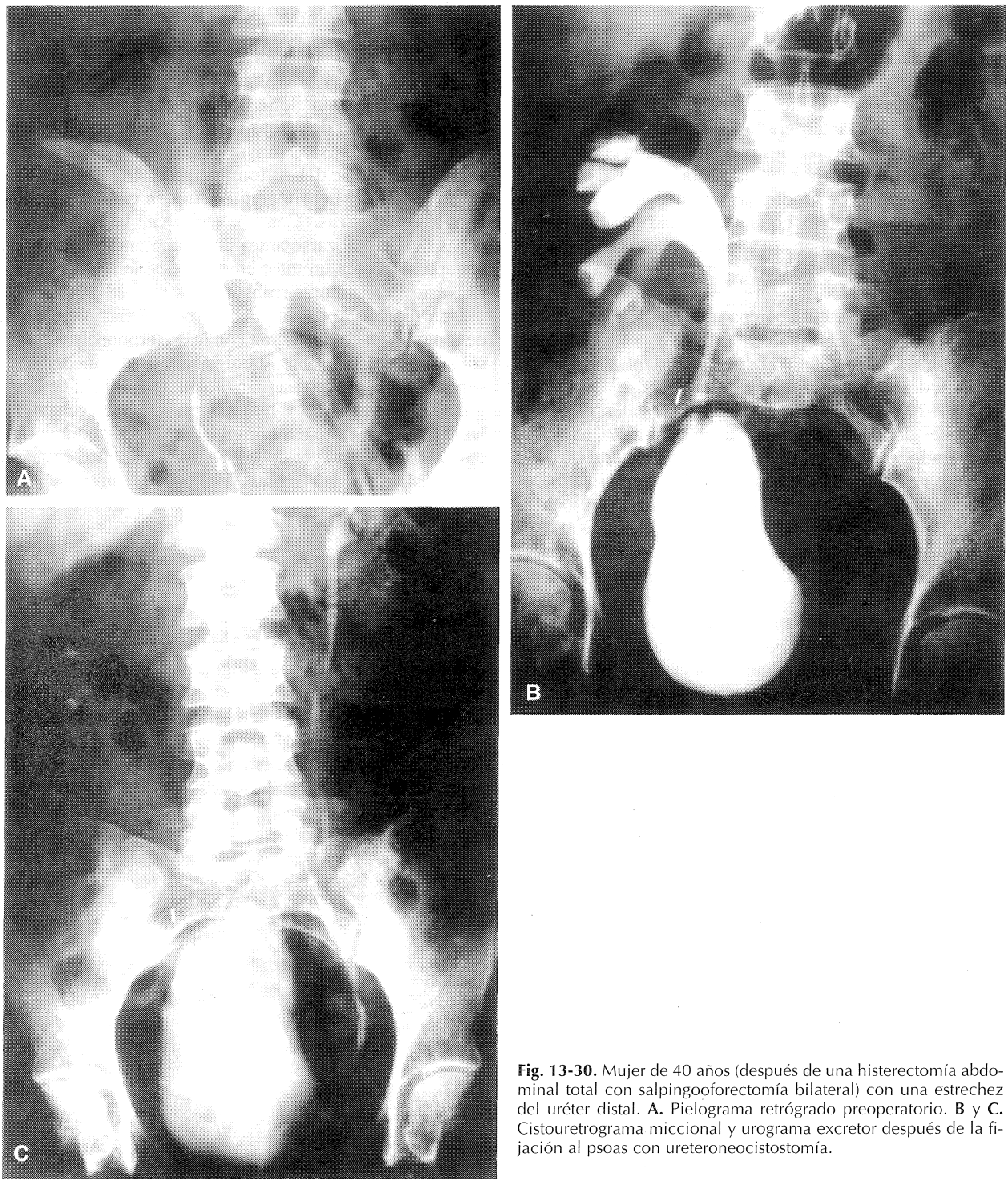


Fig. 13-30. Mujer de 40 años (después de una histerectomía abdominal total con salpingooforectomía bilateral) con una estrechez del uréter distal. **A.** Pielograma retrógrado preoperatorio. **B** y **C.** Cistouretrograma miccional y urograma excretor después de la fijación al psoas con ureteroneocistostomía.

realizar una ureteroureterostomía primaria, un colgajo de Boari puede ser una alternativa útil. Boari fue el primero en describir el uso de esta técnica en 1894 en el modelo canino. **Los colgajos de Boari pueden construirse para salvar cómodamente un defecto de 10 a 15 cm y los colgajos vesicales en espiral pueden alcanzar hasta la pelvis renal en algunas circunstancias. Como sucede con la fijación al psoas, en el preoperatorio debe visualizarse completamente el uréter y debe evaluarse la función vesical. La obstrucción del tracto de salida de la vejiga y la obstrucción neurogénica deben identificarse en el preoperatorio y es posible predecir si una pequeña capacidad vesical produce dificultades.**

Se puede emplear una incisión de Pfannenstiel, pero una incisión en la línea media permite un acceso más fácil al uréter superior. La vejiga se moviliza de sus inserciones peritoneales y se seccionan los ligamentos umbilicales. El pedículo vesical contralateral es cortado y ligado. Se mo-

viliza el uréter, teniendo cuidado en preservar su adventicia. **Se identifica la arteria vesical superior homolateral o una de sus ramas y se demarca un colgajo vesical posterolateral con base en este vaso.** La base del colgajo debe tener como mínimo 4 cm de ancho, de acuerdo con el tamaño del colgajo requerido. El colgajo continúa oblicuamente a través de la pared vesical anterior y el extremo tiene como mínimo 3 cm de ancho. La longitud del colgajo debe igualar el defecto ureteral estimado más 3 a 4 cm si se desea una anastomosis sin reflujo.

Se asegura el extremo distal del colgajo al tendón del psoas menor o el músculo psoas mayor con varios puntos reabsorbibles. Se introduce el uréter a través del colgajo posterior y se lleva a cabo una anastomosis convencional mucosa-mucosa después de la espatulación. Se ha utilizado una anastomosis directa con reflujo sin ningún efecto perjudicial aparente sobre la función renal. Cualquiera sea la anastomosis elegida no debe haber tensión. Se enrolla el tubo hacia adelante y se lo cierra utilizando puntos reabsorbibles. Se puede asegurar la adventicia ureteral a la cara distal del colgajo y se fija la base del colgajo al psoas (fig. 13-31).

Aunque la cantidad de pacientes informados como tratados con un colgajo de Boari es pequeña, los resultados son buenos cuando se utiliza tejido bien vascularizado (Ockerblad, 1947; Middleton, 1980; Motiwala y col., 1990; Benson y col., 1990) (fig. 13-32). En 1974 Thompson y Ross comunicaron sobre 25 adultos en los cuales se realizó la reconstrucción con el colgajo de Boari. Tres fracasos incluyeron un paciente con fibrosis retroperitoneal recurrente y dos con estrecheces recurrentes que se consideraron de origen isquémico. Scott y Greenberg (1972) realizaron colgajos de Boari sin reflujo en seis pacientes y todos ellos tuvieron resultados satisfactorios a corto plazo. La complicación más frecuente es indudablemente la formación recurrente de estrecheces, consecuencia de una isquemia o de la tensión excesiva sobre la anastomosis.

Transureteroureterostomía

Desde que Higgins describiera la primera aplicación clínica satisfactoria de una transureteroureterostomía en 1934 el procedimiento se ha visto sometido a un intenso escrutinio (Schmidt y col., 1972; Ehrlich y Skinner, 1975; Sandoz y col., 1977). Al principio los cirujanos no deseaban poner en riesgo de complicaciones quirúrgicas un uréter contralateral por otra parte normal, sobre todo cuando podrían haber estado disponibles alternativas satisfactorias para el tratamiento. La transureteroureterostomía sigue siendo una opción importante para la reconstrucción compleja de las vías urinarias de las anomalías congénitas en los niños. En los adultos puede utilizarse una transureteroureterostomía para la reconstrucción cuando la longitud ureteral es insuficiente para la anastomosis a la vejiga (Brannan, 1975). **Aunque las únicas contraindicaciones absolutas son un uréter donante demasiado corto como para alcanzar el uréter contralateral sin acodamientos o tensión y un uréter receptor enfermo, las contraindicaciones relativas incluyen cualquier proceso patológico que pueda afectar ambos uréteres** (cuadro 13-3). La cirugía ureteral o la movilización previa pueden comprometer la irrigación ureteral y limitar así la aplicación de una transureteroureterostomía. Se debe identificar el reflujo hacia el uréter receptor en el preoperatorio y debe ser corregido de forma simultánea. Por lo tanto, debe realizarse una cistografía miccional y ambos uréteres deben ser evaluados cuidadosamente con un urograma excretor, una pielografía retrógrada o ambos antes de la reconstrucción.

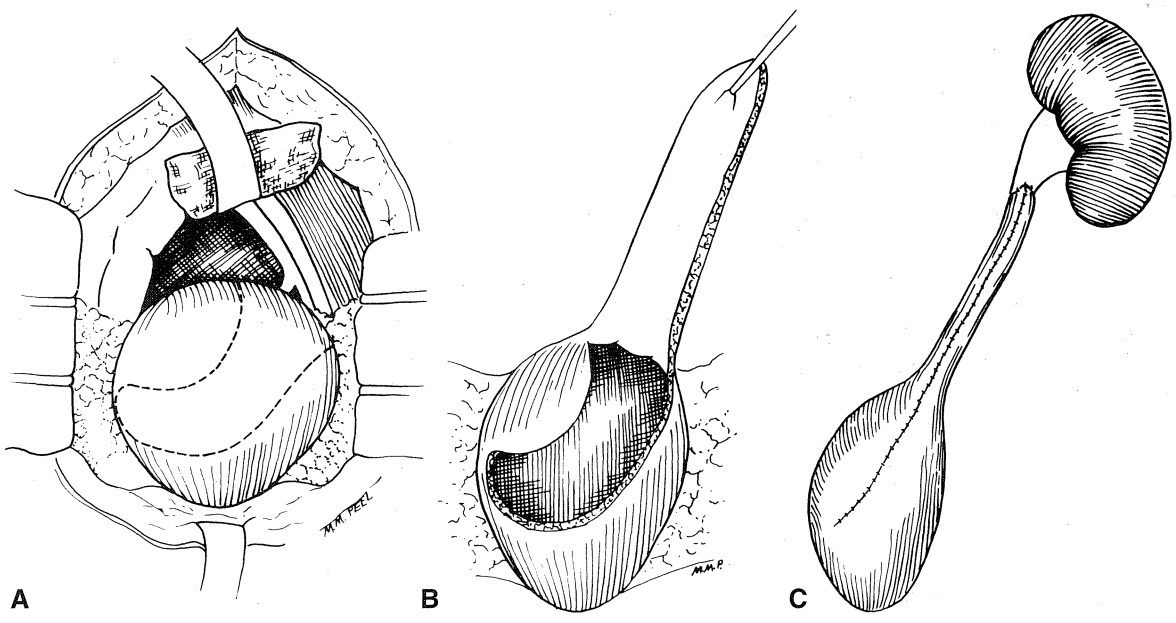


Fig. 13-31. Colgado de Boari ampliado. **A.** Se fija al psoas el colgajo espiralado de base posterior. **B** y **C.** Se realiza la ureteroneocistostomía y se cierra longitudinalmente el tubo vesical.

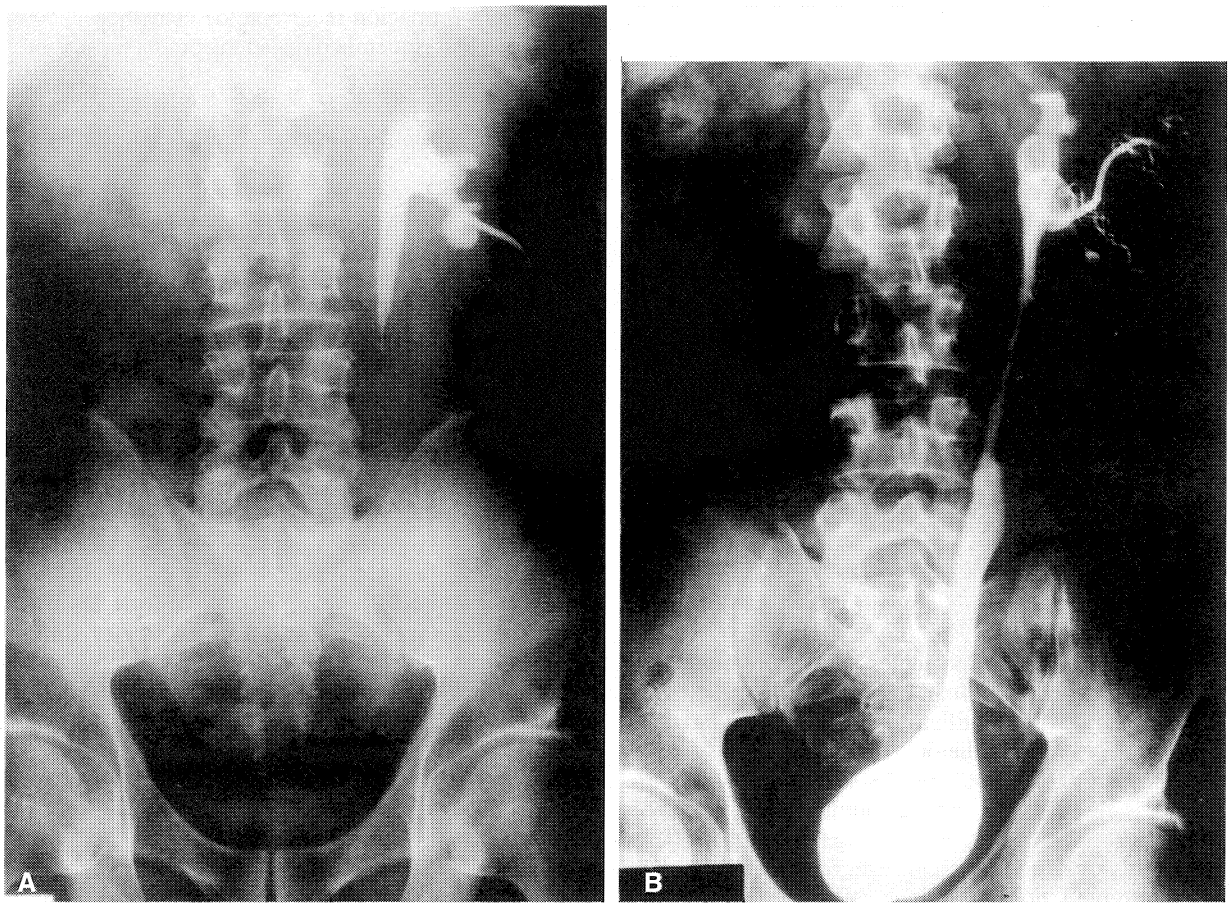


Fig. 13-32. Ppaciente varón de 60 años luego de un bypass aortobifemoral con una lesión del uréter proximal. **A.** Nefrostograma preoperatorio. **B.** Cistouretrograma miccional después de un colgajo de Boari.

Un abordaje transperitoneal de la línea media permite el acceso a ambos uréteres. Se efectúa una incisión en el peritoneo y se repliega el colon en el lado del uréter enfermo. Se moviliza el uréter, preservando la adventicia con la irrigación ureteral, y se lo secciona a nivel de la obstrucción. Se repliega el colon contralateral, exponiendo solo la porción del uréter necesaria para la anastomosis. Por lo general esto se encuentra 5 cm en dirección cefálica al nivel de la sección del uréter opuesto. **Se crea un túnel debajo del mesenterio del colon sigmoides por encima de la arteria mesentérica inferior para evitar que este vaso acode o trabe al uréter.** Luego se lleva el uréter del donante a través del túnel hacia el lado del receptor. Se diseca un segmento corto del uréter receptor del tejido circundante en un nivel en el cual se pueda lograr una anastomosis sin tensión. **Se debe minimizar la movilización del uréter del receptor.** Se realiza una ureterotomía anteromedial en el uréter del receptor y una anastomosis hermética espatulada utilizando puntos reabsorbibles separados o continuos. Por lo general se pasa un tutor en doble J desde la pelvis renal del donante, a través de la anastomosis y por dentro de la vejiga. Cuando el uréter del receptor tiene un diámetro lo suficientemente grande, también puede colocarse otro tutor en doble J en toda su longitud.

Cuadro 13-3. *Contraindicaciones absolutas y relativas de la transureteroureterostomía*

Absolutas
Uréter donante corto
Uréter receptor enfermo
Relativas
Tumor urotelial
Nefrolitiasis
Irradiación pelviana o abdominal
Pielonefritis crónica
Fibrosis retroperitoneal

Hendren y Hensle (1980) realizaron 75 transureteroureterostomías pediátricas sin comprometer el riñón receptor. Hodges y col. (1980) tuvieron un éxito similar en un grupo grande de niños y adultos. Dos pacientes requirieron la revisión debido a un acodamiento ureteral por la arteria mesentérica inferior. En una serie más reciente un paciente requirió una nefrectomía para una estenosis ureteral (Mure y col., 2000).

Descenso renal

La movilización del riñón, como fuera descrita por Popescu en 1964, es útil para reparar los defectos del uréter

superior o cuando requiere una longitud adicional para salvar una brecha o disminuir la tensión sobre una reparación ureteral (Harada y col., 1964; Passerini-Glazel y col., 1994). Se puede utilizar una incisión transperitoneal, subcostal, en la línea media o paramediana para abordar el riñón y el nivel apropiado del uréter. Se repliega el colon medialmente y se ingresa a la fascia de Gerota. Se moviliza completamente el riñón y se lo rota hacia abajo y adentro sobre su pedículo vascular. Se asegura el polo inferior del riñón al músculo retroperitoneal utilizando varias suturas reabsorbibles Nº 2-0. Mediante esta técnica se puede salvar hasta 8 cm de longitud. Los vasos renales, sobre todo la vena renal, limitan la extensión en que se puede movilizar el riñón. Se ha descrito una técnica para seccionar la vena renal con una reanastomosis más abajo en la vena cava inferior. Aunque pocas veces está indicado, esto puede proporcionar una longitud adicional sobre el lado derecho.

Sustitución del uréter por íleon

El reemplazo o la reparación de un segmento del uréter ausente o con una enfermedad crónica, sobre todo del uréter proximal, plantea un desafío quirúrgico particularmente difícil (Benson y col., 1990). La lesión iatrogénica, a menudo complicación de la ureteroscopia, es la principal causa contribuyente. **Es preferible la reconstrucción de las vías urinarias con tejido revestido por urotelio porque éste no es absortivo y es resistente a los efectos inflamatorios o potencialmente carcinogénicos de la orina** (Harzmann y col., 1986). Por lo tanto, el reemplazo de uréter por otro tejido se reserva para situaciones en las cuales no es posible salvar un defecto con otros métodos o la vejiga es inapropiada para la reconstrucción. Se ha observado que el apéndice y la trompa de Falopio son sustitutos ureterales poco confiables, mientras que la interposición ileal se ha convertido en una opción satisfactoria para la reconstrucción ureteral muy compleja.

En 1909 Shoemaker realizó el primer uréter ileal en una mujer con compromiso tuberculoso de las vías urinarias. Los efectos metabólicos y fisiológicos del uréter ileal han sido investigados en perros (Hinman y Oppenheimer, 1958; Martínez y col., 1965). Cuando se anastomosa directamente un segmento isoperistáltico de íleon a la vejiga, por lo general el reflujo solo se ve durante la micción. Asimismo, la presión en la pelvis renal aumenta solo durante la micción. La transmisión retrógrada de la presión intravesical depende de la longitud del íleon interpuesta y de la presión miccional. Waldner y col. (1999) comunicaron sobre 19 pacientes que se sometieron a una sustitución del uréter por íleon sin implante antirreflujo. En los pacientes con segmentos ileales de más de 15 cm no había reflujo en la pelvis renal. A pesar de la presencia de reflujo, la función renal mejoró en todos los pacientes. Waters y col. (1981) compararon perros con un reemplazo por íleon afinado con otros con segmentos no afinados y no observaron diferencias en la presión de perfusión renal o alteraciones metabólicas.

Boxer y col. presentaron en 1979 su experiencia clínica en 89 pacientes. Se observó que la función renal preoperatoria era un factor pronóstico importante. Solo el 12% de los pacientes con una función renal preoperatoria normal tuvieron problemas metabólicos importantes en el posoperatorio. Casi el 50% de los pacientes con una creatinina en suero de más de 2 mg/dL desarrolló acidosis hiperclorémica, que requirió la conversión a vejiga ileal (Koch y McDougal, 1985). Las pacientes con disfunción vesical también experimentan más complicaciones. Los autores destacaron el valor de crear una anastomosis isoperistáltica, dejar un tubo de nefrostomía, y retroperitonizar la reconstrucción. No existen datos que establezcan clínicamente la superioridad de un segmento afinado, una anastomosis sin reflujo o un reemplazo segmentario más corto sobre una sustitución ileal estándar (Waters y col., 1981). **Sobre la base de estas observaciones las contraindicaciones generales para la sustitución del uréter por íleon son creatinina en suero de más de 2 mL/dL, disfunción y obstrucción del tracto de salida de la vejiga, enfermedad intestinal inflamatoria o enteritis por radiación.**

Por lo general se requiere una preparación mecánica y antibiótica completa del intestino y una exposición a través de un abordaje transperitoneal largo por la línea media. Se repliega el colon homolateral y se moviliza el uréter y se lo diseca proximalmente hasta el tejido sano. A menudo, cuando está enferma la totalidad del uréter, se realiza la anastomosis proximal a nivel de la pelvis renal.

Se calcula la longitud del defecto y se elige un segmento apropiado del íleon distal. El segmento debe estar como mínimo a 15 cm de la válvula ileocecal y debe tener irrigación suficiente. Se secciona el mesenterio más extensamente que para una vejiga ileal estándar, lo que permite una mayor movilidad. En ocasiones es más accesible un segmento de colon que de íleon y se prepara utilizando los mismos principios. **En presencia de una pelvis cicatrizada o de una intrarrenal puede ser preferible la ileocalicostomía** (McQuitty y col., 1995). En esta circunstancia la resección del tejido parenquimatoso del polo inferior es útil para evitar la estenosis en la anastomosis.

Se secciona el intestino, se marca el extremo distal del asa para referir la orientación y se vuelve a establecer la continuidad intestinal. Se realiza una pequeña ventana en el peritoneo del mesenterio colónico y se introduce el asa a través de ella. Como alternativa, cuando se realiza la reconstrucción del uréter derecho se puede replegar hacia arriba el ciego y el colon ascendente. Se rota el asa para asegurar la orientación isoperistáltica y se realizan las anastomosis a nivel de la pelvis renal o el cáliz y de la vejiga (figs. 13-33 y 13-34). La sustitución bilateral del uréter por el íleon puede realizarse utilizando un segmento más largo que describe un rulo dentro del peritoneo desde un riñón hasta el otro y luego hasta la vejiga. Como alternativa, pueden utilizarse dos asas separadas.

Las complicaciones incluyen la filtración temprana con la formación de fístulas o urinomas y la obstrucción por edema, tapón de moco o acodamiento en el asa. Puede ocurrir la necrosis isquémica del asa que debe considerarse si se presentan signos de abdomen agudo. Los problemas clínicos con anormalidades electrolíticas e insuficiencia renal son inusuales si la función renal preope-

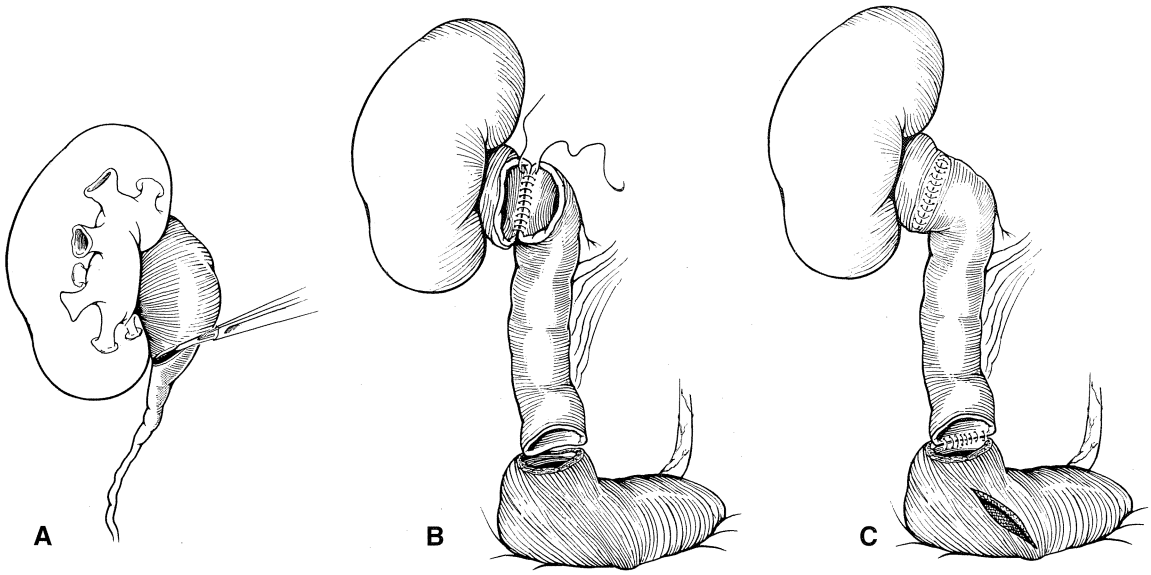


Fig. 13-33. Sustitución del uréter por íleon. **A.** Uréter disecado proximalmente hasta el tejido sano y seccionado. **B** y **C.** Íleon a través del mesenterio colónico, anastomosis proximal y distal realizadas a punto continuo en el espesor completo.

ratoria es normal. **Los pacientes que tienen anormalidades metabólicas que empeoran y se asocian con un asa que se dilata progresivamente deben ser evaluados en busca de disfunción vesicoureteral.**

Cuando está indicada la sustitución del uréter por íleon, es posible aplicar ahora un abordaje laparoscópico. Gill y col. (2000) informaron sobre el reemplazo laparoscópico de uréter por íleon utilizando un abordaje transperitoneal de tres trocares para un paciente con un riñón único que tenía un compromiso extenso del uréter por un carcinoma de células transicionales. La totalidad del procedimiento, incluida la colocación de suturas a mano y la ligadura de los nudos, se realizó en forma intracorporal utilizando técnicas laparoscópicas. Aunque el procedimiento quirúrgico fue relativamente largo (8 horas), la estadía hospitalaria fue solo de 4 días.

Ureterostomía intubada

La ureterostomía intubada de Davis se ha descrito antes en este capítulo. Debido al desarrollo de alternativas terapéuticas más eficaces, el procedimiento se describe fundamentalmente por interés histórico y como corolario de la incisión ureteral endoscópica. Por lo general se emplea una ureterostomía intubada para las estrecheces ureterales que son demasiado largas para la ureteroureterostomía o la ureteroneocistostomía convencional y se ha utilizado para tratar defectos de 10 a 12 cm de longitud. Una modificación innovadora de este procedimiento ha consistido en el empleo de un injerto en parche de mucosa bucal en una pequeña cantidad de pacientes con buenos resultados (Naude, 1999).

Autotrasplante

El autotrasplante puede utilizarse en situaciones en las cuales se presenta un defecto ureteral largo (Hardy, 1963; Novick y Stewart, 1981; Chuang y col., 1999). Más a menudo se considera el autotrasplante cuando el riñón contralateral está ausente o funciona mal y no es factible utilizar otros métodos para sustituir o reparar el uréter. El riñón es "cosechado" con la máxima longitud de los vasos posible y se utilizan los vasos ilíacos para restablecer la integridad vascular. Se anastomosa un segmento sano del uréter a la vejiga (Bodie y col., 1986). La pelvis renal puede anastomosarse directamente a la vejiga sin efectos adversos prolongados aparentes (Kennelly y col., 1993).

ESTENOSIS DE LA ANASTOMOSIS URETEROENTÉRICA

Incidencia y etiología

Muchos factores determinan la incidencia de formación de estrecheces en las anastomosis del uréter y el intestino en el momento de la derivación urinaria. Los datos de seguimiento más largo disponibles son de las vejigas ileales, en las cuales la tasa de estrecheces es del 4 al 8% y más frecuente del lado izquierdo. Los factores que potencialmente influyen en el resultado de esta población incluyen la técnica utilizada para disección ureteral, el segmento de intestino utilizado para la derivación y el tipo de anastomosis realizada. Dado que la isquemia ureteral parece ser la causa más frecuente de estrechez ureteral se requiere una cuidadosa atención a la disección para evitar las complicaciones. La irrigación ureteral discurre paralela al uréter en la adventicia. Aunque la movilización ureteral es necesaria para aproximar el uréter y el intestino e impedir la tensión sobre las anastomosis, la denudación del uréter de su adventicia circundante conduce a isquemia del uréter distal y formación de estrecheces. **Cuando se realiza un conducto, el uréter izquierdo se lleva por debajo del mesenterio sigmoideo que cubre inmediatamente la aorta. La longitud y la**

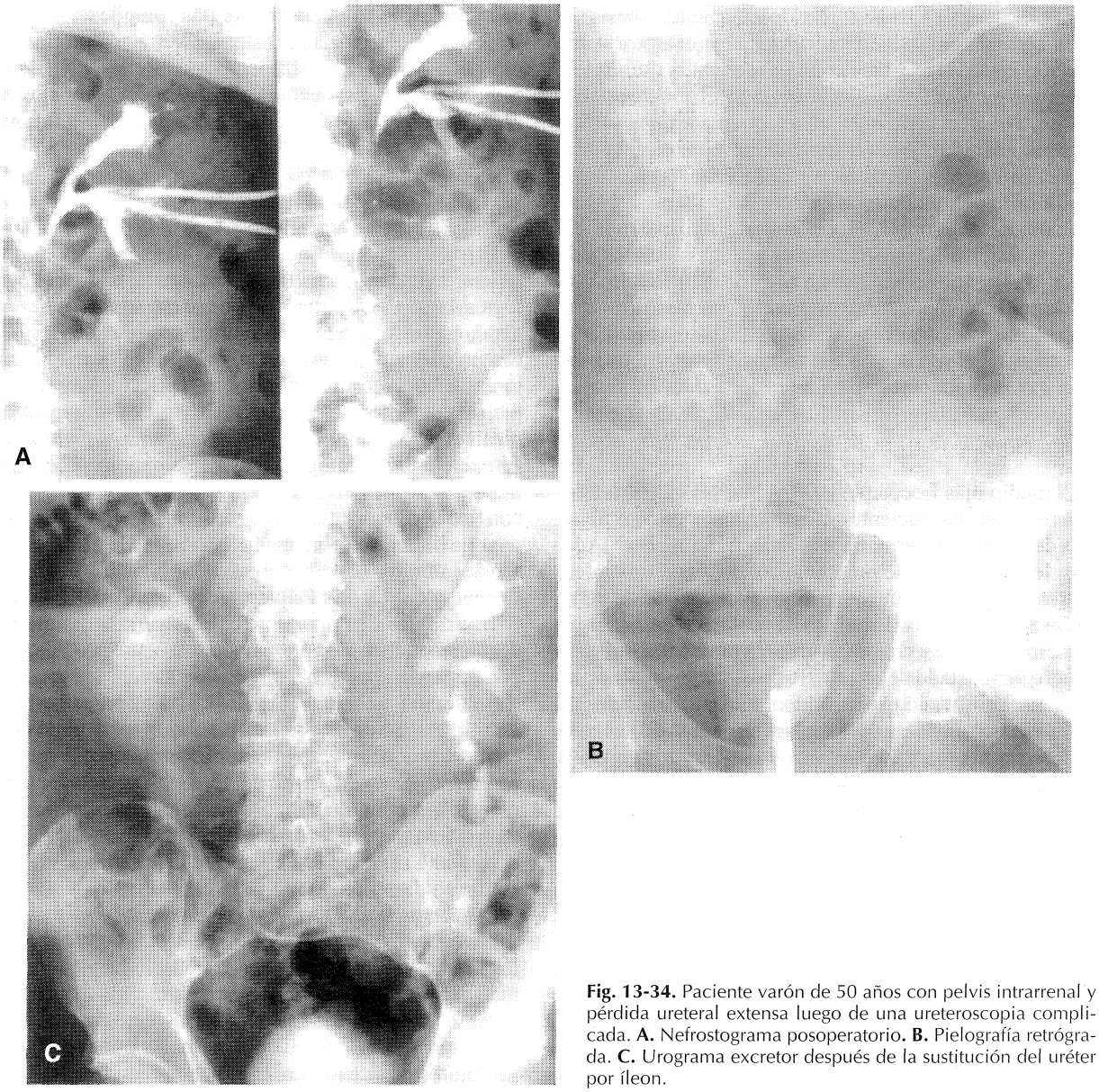


Fig. 13-34. Paciente varón de 50 años con pelvis intrarrenal y pérdida ureteral extensa luego de una ureteroscopia complicada. **A.** Nefrostograma posoperatorio. **B.** Pielografía retrógrada. **C.** Urograma excretor después de la sustitución del uréter por íleon.

disección adicionales requeridas a la izquierda y la posibilidad de angulación alrededor de la arteria mesentérica inferior conducen a una mayor incidencia de formación de estrecheces en ese lado (Mansson y col., 1989).

Existe una gran controversia sobre la elección del segmento intestinal empleado para un conducto. Una ventaja teórica del uso del colon es la factibilidad de realizar una anastomosis sin reflujo. Sin embargo, la incidencia informada de deterioro renal con una anastomosis ureterocolónica sin reflujo comparado con la anastomosis con reflujo ha sido confusa y no parece existir ninguna ventaja clara en relación con la función renal y la colonización a favor de la anastomosis sin reflujo.

Las cuestiones que influyen en la formación de estrecheces en las derivaciones urinarias continentes se vuelven incluso más complejas debido a la variedad de segmentos intestinales, las configuraciones de los reservorios y los tipos de anastomosis disponibles para la reconstrucción. **La tasa comunicada de estrechez ureteroentérica después de la derivación continente es del 4 al 25% y la mayoría se presenta dentro de los 2 primeros años** (Lugagne y col., 1997; Weijerman y col., 1998). A pesar de la escasez de estudios aleatorizados existe un cuerpo creciente de evidencia en la literatura médica de que el riesgo de obstrucción en una anastomosis sin reflujo es significativamente mayor que el de una anastomosis con reflujo. Pantuck y col. (2000) compararon 60 anastomosis ureteroentéricas sin reflujo con 56 anastomosis directas con reflujo y observaron que la tasa de estrechez a largo plazo era del 13 y del 1,7%, respectivamente. Con un seguimiento medio de 41 meses no hubo ninguna diferencia significativa en los dos grupos en relación a hidronefrosis, pielonefritis, nefrolitiasis o insuficiencia renal. Asimismo, Roth y col. (1996) observaron un aumento mayor de cinco veces de las estreche-

ces ureterales en el grupo sometido a una anastomosis sin reflujo; sus datos también indicaron que el riesgo de obstrucción no se relacionaba con la experiencia quirúrgica.

Studer y col. (1995) han divulgado el único estudio prospectivo y aleatorizado en el que se evaluaron las anastomosis sin reflujo contra aquellas con reflujo en un asa ileal aferente isoperistáltica. El 13% de las anastomosis sin reflujo condujeron a la formación de estrecheces, en comparación con el 3% de las anastomosis sin reflujo. Actualmente no existe ninguna prueba inequívoca de que el reflujo sea perjudicial en el riñón de un adulto. Sin embargo, en comparación, está claro que la obstrucción es muy nociva para la función renal. Estos estudios y otros apoyan el uso de una anastomosis con reflujo en los reservorios continentes de baja presión.

Evaluación

El medio más frecuente para evaluar las vías urinarias superiores en los pacientes que se han sometido a algún tipo de derivación urinaria es una ecografía renal. Además, los pacientes que presentan cólico renal, una infección urinaria recurrente o pérdida de la función renal deben ser evaluados. En los pacientes que presentan hidronefrosis en la ecografía, un urograma excretor y el estudio contrastado del conducto o del reservorio proporcionarán información sobre la longitud y la localización de la estrechez. Cuando se sospecha un cálculo o un tumor recurrente puede ser útil una TC. La renografía diurética está indicada en algunos pacientes con hidronefrosis para evaluar la función renal diferencial y confirmar la presencia de una obstrucción funcional. Si se presenta hidronefrosis, pero la función renal es insuficiente para un urograma excretor, la colocación de un tubo de nefrostomía con un nefrostograma ulterior es terapéutica y diagnóstica.

Intervención

No todos los pacientes con una derivación urinaria e hidronefrosis requieren intervención. **La mayoría de los pacientes con un conducto urinario tendrán a largo plazo un elemento de hidronefrosis crónica que no es secundaria a la obstrucción. En esta población una disminución en la función renal o la pérdida de reflujo en una asagrafía de rutina sugieren la realización de un renograma diurético para evaluar la presencia de una obstrucción funcional.** Las indicaciones para intervenir a pacientes con derivaciones e hidronefrosis incluyen dolor, infección e insuficiencia renal asociados con obstrucción funcional. Aunque la recurrencia del carcinoma de células transicionales a nivel de la anastomosis es infrecuente, la imagen radiológica de una masa irregular a nivel de la estrechez y la rápida progresión de obstrucción y pérdida de función renal indican la rápida evaluación e intervención (Tsuji y col., 1996).

Un subgrupo particularmente estimulante de pacientes es el de las mujeres que se someten a una derivación urinaria como parte de una exenteración pelviana para un proceso maligno ginecológico. Penalver y col. (1998) informaron sobre 66 pacientes, el 95% de las cuales tenía una irradiación pelviana previa. Las complicaciones tempranas y tardías en las anastomosis ureteroentérica fueron del 22 y el 10%, respectivamente. El 85% de sus complicaciones posoperatorias se manejó con éxito mediante medidas conservadoras como la nefrostomía percutánea.

Manejo endourológico

El manejo endourológico de las estrecheces ureteroentéricas o ureterocólicas fue avanzando de una forma análoga a la de la enfermedad por estrechez ureteral en general, es decir, que los procedimientos iniciales implicaron una dilatación simple con balón y colocación de tutores, aunque con ulterioridad se aplicaron las técnicas incisionales mediante electrocauterio en las que se empleaban tanto control radioscópico como visual directo. El manejo endourológico más contemporáneo de las estrecheces ureteroentéricas comprende la ureterostomía con visión directa utilizando instrumentación ureteroscópica flexible junto con una incisión con electroláser o láser de holmio (Siegel y col., 1982; Muench y col., 1987; Cornud y col., 1992; Delvecchio y col., 2000).

Una diferencia importante en el manejo endourológico de las estrecheces ureteroentéricas o ureterocólicas en comparación con el manejo de las estrecheces ureterales o anastomóticas "nativas" es la dificultad para obtener un acceso retrógrado. En consecuencia, en la mayoría de los casos el procedimiento comienza con el acceso percutáneo anterógrado. Se continúa un drenaje percutáneo simple para permitir el alivio de cualquier disfunción asociada relacionada con infección u obstrucción. Una vez que el paciente se encuentra clínicamente estable se utiliza el control radioscópico para introducir un alambre guía de forma anterógrada a través de la estrechez anastomótica, sobre el cual se puede colocar el catéter con balón que se insufla hasta que desaparece la cintura. Los tutores forman parte habitual del manejo endourológico y por lo general se insertan de la misma forma anterógrada. Sin embargo, debido a la dificultad con los tapones de moco en los tutores en este marco, en muchos centros se utiliza en forma sistemática un tutor interno/externo, que puede ser lavado fácilmente o cambiado sobre un alambre.

Más recientemente se han adaptado a los abordajes visuales directos al manejo de las estrecheces anastomóticas ureteroentérica o ureterocólica. En estos casos, a menudo se combina un control endoscópico del asa o del reservorio con un acceso percutáneo y el pasaje en forma anterógrada de un alambre. Con un control completo del trayecto la anastomosis puede visualizarse por fluoroscopia o, de preferencia, mediante visión directa por ureteroscopia, endoscopia del asa o a través del estoma. Luego pueden utilizarse distintos procedimientos para la dilatación propiamente dicha, que incluyen una dilatación solo con balón, electroincisión con un balón cortante con electrodo o alambre caliente o una incisión con láser de holmio. En todos los casos se instituye la colocación de un tutor, habitualmente durante 4 a 8 semanas.

La dilatación con balón de las estrecheces ureteroentéricas fue una de las primeras formas endourológicas de manejo utilizadas y, por lo tanto, existen resultados a lar-

go plazo. Shapiro y col. (1988) comunicaron la dilatación con balón en 37 estrecheces ureteroentéricas benignas en 29 pacientes. Se consideró que solo 6 (16%) tenían un resultado satisfactorio al menos 1 año después del tratamiento intervencionista y a menudo se requirieron dilataciones repetidas para mantener la permeabilidad ureteral. Asimismo, Kwak y col. (1995) lograron una tasa de éxito global de menos del 30% a los 9 meses en los pacientes sometidos a una dilatación anterógrada con balón de las estrecheces ureteroentéricas. Cornud y col. (1996) divulgaron sus resultados a largo plazo con la electroincisión percutánea de las estrecheces de las anastomosis ureterointestinales y compararon específicamente los resultados de las guías radioscópico y endoscópico. Se siguió a 27 pacientes durante más de 1 año después de retirar el tutor y, al contrario de otras series, se informó una tasa global de permeabilidad del 71%. Estos investigadores observaron mejores resultados cuando se combinó el control endoscópico con el control radioscópico, en comparación con el control radioscópico aislado. En ese reporte se informó el daño a la arteria ilíaca común derecha durante la electroincisión en un paciente en el cual se había realizado el procedimiento bajo control radioscópico aislado.

Los resultados de la incisión con balón y alambre cauterio también han sido comunicados en pacientes tratados para estrecheces ureteroentéricas (Lin y col., 1999). En las estrecheces benignas se logró una permeabilidad prolongada sin tutores solo en el 30% de los pacientes. Meretyk y col. (1991) revisaron los resultados a largo plazo del manejo endourológico de las estrecheces de las anastomosis ureteroentéricas en la Washington University. En ese estudio se siguieron 15 pacientes con 19 estrecheces ureteroentéricas durante un promedio de 2,5 años. El abordaje anterógrado fue el más utilizado y habitualmente se combinó con electroincisión. Se logró una tasa de permeabilidad prolongada sin tutores del 57%, aun con un seguimiento mayor de 2 años. Aunque la permeabilidad a largo plazo de todos estos procedimientos parece estar en el intervalo del 50%, en casi todos los centros estos abordajes se siguen utilizando preferentemente como intervención inicial y se reserva el manejo quirúrgico a cielo abierto para los pacientes que no responden a la intervención endourológica (Kramolowsky y col., 1987, 1988).

Intervención a cielo abierto

El manejo quirúrgico a cielo abierto de las estrecheces ureterointestinales es técnicamente desafiante y se asocia con una recuperación más prolongada que las opciones endoscópicas, pero se lo sigue considerando el "patrón oro" del tratamiento. La colocación preoperatoria de un tubo de nefrostomía y un tutor en doble J interno ayuda a identificar el uréter en el momento de la exploración. Es óptimo esterilizar la orina y preparar el intestino antes de la operación. Si se presenta un estoma cutáneo, éste se prepara en el campo quirúrgico y el conducto o el reservorio se drena con un catéter Foley durante el procedimiento. A través de una incisión en la línea media se identifica y preserva el conducto o el reservorio, se repliega medialmente el colon y se identifica el uréter proximal dilatado, el cual es seguido hacia abajo hasta el área de la anastomosis previa. Siempre se deben tomar precauciones en preservar la adventicia y la irrigación sanguínea asociada. Si existe una longitud ureteral suficiente, es posible seccionar el uréter proximal a la estrechez, espatularlo y anastomosarlo a un área conveniente del intestino. **Si la disección es particularmente difícil, puede existir un traumatismo importante en el conducto o el reservorio, lo que requiere una revisión mayor. Además, la longitud insuficiente del uréter puede requerir un segmento adicional de intestino interpuesto entre el uréter y el reservorio.** La anastomosis se realiza sobre un tutor Nº 7 Fr y se deja colocado un drenaje. El tutor se mantiene durante 4 a 6 semanas y se retira por vía endoscópica.

FIBROSIS RETROPERITONEAL

Presentación y etiología

Tal como fuera descrito por Ormond en 1948 la presentación clásica de la fibrosis retroperitoneal es un paciente de mediana edad con anuria, dolor dorsal, malestar general, pérdida de peso y anemia. En la mayoría de los casos la enfermedad es idiopática y todos los pacientes sufren cierto grado de compresión de las estructuras retroperitoneales por una masa retroperitoneal fibrótica e inflamatoria. El epicentro de la masa es la aorta distal en L4-L5. A medida que la masa se extiende hacia afuera, envuelve los uréteres y produce una obstrucción extrínseca o interferencia con el peristaltismo (Koep y Zuidema, 1987; Lepor y Walsh, 1979). La hidronefrosis y la uremia resultantes explican la mayor parte de los síntomas de presentación. En ocasiones los pacientes también se presentan con edema en las extremidades inferiores y se descubrirá que tienen compresión de la vena cava inferior y trombosis venosa profunda (Rhee y col., 1994). Solo raramente el proceso obstruye la aorta. La masa a menudo se extiende proximalmente hasta el hilio renal y, en raras ocasiones, puede afectar el mediastino, el sistema biliar, el mesenterio y el riñón propiamente dicho (Tripodi y col., 1998; Azuma y col., 1999; Klisnick y col., 1999; Dejaco y col., 1999). Es infrecuente la extensión distal hasta la bifurcación de los vasos ilíacos. Han existido algunos reportes de casos de extensión hacia abajo hasta el cordón espermático con compromiso del escroto (Schulte-Baukloh y col., 1999; Palmer y Rosenthal, 1999).

La fibrosis retroperitoneal es más frecuente en los pacientes de 40 a 60 años, aunque se ha informado en niños. En éstos tiende a asociarse con artritis reumatoidea juvenil o lupus eritematoso sistémico. La fibrosis retroperitoneal tiene un predominio hombre-mujer de 2:1. Algunos pacientes se presentan en los primeros estadios de la enfermedad con síntomas constitucionales. Fiebre, malestar general, anorexia, náuseas y vómitos pueden llevar al incorrecto diagnóstico de síndrome viral. Sin embargo, el dolor dorsal característico debe plantear la sospecha de una fibrosis retroperitoneal. El dolor se des-

cribe como sordo, constante y sin cambios en la posición; tiene una distribución clásica en cinturón porque comienza en la región del flanco y lumbar y se irradia alrededor hasta los cuadrantes inferiores y la ingle. Es interesante destacar que a menudo es aliviado por la aspirina, pero no por los narcóticos. El 45% de los pacientes que se presentan en los primeros estadios también tienen hipertensión (Barbalias y Liatsikos, 1999). Se considera que estos síntomas incipientes se relacionan con el período inflamatorio de la enfermedad. **Aproximadamente el 50% de los pacientes se presentan en el estadio tardío, cuando la fibrosis ha conducido a una obstrucción ureteral importante y los síntomas son secundarios a la uremia.**

Aunque la fibrosis retroperitoneal ocurre más a menudo como una entidad aislada, puede formar parte de la fibroesclerosis multifocal. Éste es un raro síndrome caracterizado por fibrosis que afecta múltiples sistemas orgánicos; los mejor documentados son la fibrosis retroperitoneal, la mediastinitis esclerosante, la colangitis esclerosante, el seudotumor orbitario y la tiroiditis de Riedel (Dehner y Coffin, 1998; Özgen y Cila, 2000). Si bien la patogenia de estos trastornos se desconoce, parece ser autoinmune porque a menudo se presenta en pacientes con colagenopatías conocidas. Como sucede con la fibrosis retroperitoneal aislada, es imperativo excluir un proceso maligno o infección en los pacientes que se presentan con fibroesclerosis multifocal.

Solo se observa que el 30% de los pacientes con fibrosis retroperitoneal tienen una etiología definida (Koep y Zuidema, 1987). **Los fármacos como la metisergida (Sansert®) y otros alcaloides del cornezuelo del centeno son claramente los que más se asocian con fibrosis retroperitoneal.** En 1966 Graham y col. informaron que la incidencia de fibrosis retroperitoneal en los consumidores crónicos de metisergida era del 1%. Otros fármacos implicados incluyen betabloqueantes y fenacetina. No se conoce la fisiopatología exacta de la fibrosis retroperitoneal inducida por fármacos. Todos los alcaloides del cornezuelo del centeno actúan como inhibidores competitivos de los sitios receptores de serotonina. Esto aumenta el nivel de la serotonina endógena, lo que también se observa en los pacientes con esclerosis relacionada con un carcinoide. Como alternativa, el fármaco propiamente dicho puede actuar como un hapteno, lo que conduce a una respuesta de hipersensibilidad. Las neoplasias malignas explican la obstrucción aproximadamente en el 10% de los casos. **El linfoma es la neoplasia más frecuente en el diagnóstico diferencial y el carcinoide, el mieloma múltiple, el cáncer de páncreas y próstata y el sarcoma se identifican menos a menudo** (Webb y Dawson-Edwards, 1967; Usher y col., 1977). En general las neoplasias malignas tienen el aspecto de la linfadenopatía retroperitoneal pero, en ocasiones, imitan a la masa plana e infiltrante de la fibrosis retroperitoneal. La radioterapia para los procesos malignos retroperitoneales puede conducir a una masa fibrótica residual y una obstrucción ureteral secundaria. La inflamación que rodea un aneurisma de la aorta abdominal puede conducir a fibrosis y obstrucción ureteral. Pocas veces infecciones como tuberculosis, actinomices, gonorrea o esquistosomiasis se ven implicadas en la fisiopatología de la fibrosis retroperitoneal.

Existen pruebas recientes de que la fibrosis retroperitoneal idiopática no es idiopática, sino que se relaciona con una periaortitis inmunomediada. Parums y col. (1991) han introducido la teoría de que el ceroide, que es un polímero complejo de lípidos oxidados y proteínas hallado en las placas ateroescleróticas, es el antígeno que inicia esta respuesta. Algunos estudios ulteriores han demostrado una incidencia mayor de aneurismas aórticos en los pacientes con fibrosis retroperitoneal en comparación con controles de edad similar, pero no existe ninguna diferencia en la incidencia de las calcificaciones aórticas (Breems y col., 2000).

Cualquiera sea su etiología el aspecto macroscópico de la fibrosis retroperitoneal es el de una masa densa, plana y lisa que se parece al tanino; por lo general envuelve a las estructuras circundantes pero en ocasiones puede invadir el uréter o el músculo psoas. Las biopsias seriadas han confirmado que al comienzo de la enfermedad se observa una inflamación crónica activa que más tarde progresa hacia la fibrosis. También existen pruebas de que los márgenes infiltrantes de la masa muestran más de un proceso inflamatorio que la porción central. Por lo tanto, según el estadio de la enfermedad o el área en la cual se realizó una biopsia se puede observar un infiltrado inflamatorio activo con linfocitos, células plasmáticas e histiocitos. Como alternativa, el tejido puede ser muy suave con láminas de colágeno hipocelular y celularidad mínima. Las pruebas histológicas de una vasculitis verdadera son infrecuentes.

Evaluación

La gran mayoría de los pacientes con fibrosis retroperitoneal tienen síntomas inespecíficos y un examen físico sin hallazgos. La evaluación del laboratorio puede demostrar una eritrosedimentación alta, una leucocitosis moderada y una insuficiencia renal variable con anormalidades electrolíticas y anemia asociadas. La evaluación radiológica depende de la función renal del paciente. Cuando la función renal es normal se puede realizar un urograma excretor. Los hallazgos clásicos son hidronefrosis con desviación medial del uréter proximal y medio, y un uréter suavemente ahusado a nivel de la obstrucción. La hidronefrosis suele ser bilateral, pero a veces es unilateral. Además, algunos pacientes tienen síntomas de la obstrucción ureteral y muy poca hidronefrosis relacionada con la fibrosis retroperitoneal. Cuando el paciente tiene insuficiencia renal, un urograma excretor revelará hallazgos similares y verificará la ausencia de un defecto de relleno o la obstrucción intrínseca.

Es posible determinar la causa de la compresión extrínseca mediante una TC o una RM de abdomen (fig. 13-35). Los pacientes con fibrosis retroperitoneal tienen una masa retroperitoneal confluente y plana que envuelve los grandes vasos. Este proceso puede extenderse en forma proximal y distal a lo largo de la aorta y los vasos ilíacos, y lateralmente para afectar los uréteres, con una hidronefrosis resultante. Aunque este aspecto es clásico, no es

posible excluir definitivamente la presencia de un proceso maligno. La RM puede ser particularmente útil porque muestra los planos de tejidos blandos en tres dimensiones y la masa propiamente dicha tiene una imagen característica en T1 y T2. Las biopsias representativas de la masa obtenidas por vía percutánea o en el momento de la ureterólisis a cielo abierto nos permiten proseguir con el tratamiento de la fibrosis retroperitoneal. Dado que un tercio de los pacientes con fibrosis retroperitoneal se presenta con un riñón no funcionante un renograma radioisotópico puede ayudar a determinar la causa de insuficiencia renal y obtener la función renal diferencial.

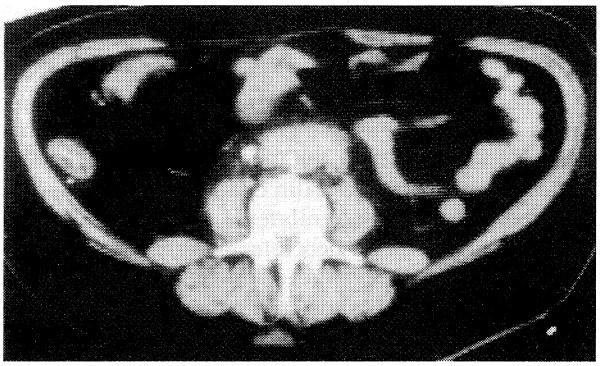


Fig. 13-35. Características clásicas en la TC de la fibrosis retroperitoneal con una masa homogénea y plana que oblitera el contorno de los grandes vasos en la región lumbar inferior. Tutor en el uréter derecho.

Manejo

Manejo agudo

El manejo agudo de la fibrosis retroperitoneal depende del estado clínico y la función renal del paciente. Los pacientes con uremia deben ser descomprimidos de urgencia mediante una nefrostomía percutánea o tutores ureterales permanentes. Las ventajas de la colocación de tutores incluyen la oportunidad de realizar urogramas excretores para confirmar el diagnóstico, la conveniencia del drenaje interno y que el propio tutor puede dejarse para ayudar en la ureterólisis en una fecha ulterior. **Aunque los pacientes con fibrosis retroperitoneal tienen claramente una obstrucción ureteral, una característica del proceso es que pocas veces existe alguna dificultad para colocar los tutores ureterales. En un paciente anúrico y en estado crítico con hiperpotasemia puede colocarse un tubo de nefrostomía junto a la cama del paciente en la unidad de cuidados intensivos bajo control ecográfico con anestesia local. Más tarde es posible colocar tutores ureterales internos cuando el paciente ha mejorado desde el punto de vista clínico. Es necesario anticipar un problema de la diuresis posobstructiva y reponer los líquidos y electrólitos en consecuencia.** Además, las pacientes con edema simultáneo de las extremidades inferiores deben ser evaluados para una posible trombosis venosa profunda relacionada con la compresión de la vena cava inferior y deba ser anticoagulados si fuera apropiado.

Una vez que se han normalizado la función renal y el estado hidroelectrolítico con un drenaje apropiado, existe poco consenso sobre cuál es el manejo correcto. Por cierto, **todos los pacientes que reciben metisergida o cualquier otro agente potencialmente desencadenante debe ser suspendido. En ocasiones un paciente con fibrosis retroperitoneal inducida por fármacos e hidronefrosis leve mejora con la sola suspensión del fármaco. Indudablemente el medio más definitivo para excluir una neoplasia maligna y proporcionar un alivio prolongado de la obstrucción es la biopsia de la masa y la ureterólisis.** Sin embargo, algunos autores piensan que en los pacientes con características clásicas en la RM o la TC, ausencia de adenopatías periféricas y sin antecedentes de un proceso maligno previo una biopsia no es esencial antes del tratamiento farmacológico. Como alternativa, una biopsia percutánea puede proporcionar un grado razonable de tranquilidad de que se trata de un proceso benigno. Stein y col. (1997) describieron las aspiraciones con aguja fina guiadas por TC realizadas en tres pacientes con una presunta fibrosis retroperitoneal. En dos, la muestra fue muy acelular y compatible con una fibrosis. Debido al predominio de linfocitos en la tercera biopsia se realizaron tinciones especiales para excluir un linfoma de bajo grado. Los autores destacaron la posibilidad de un resultado falso negativo, sobre todo en los procesos malignos que desencadenan una reacción desmoplástica, como un carcinoma gástrico metastásico.

Manejo farmacológico

Una vez que se ha confirmado el diagnóstico de la fibrosis retroperitoneal idiopática el manejo farmacológico empleado más a menudo consiste en la administración de corticosteroides. Aunque no se ha realizado ninguna serie clínica grande, existen muchos reportes de casos de pacientes tratados con corticosteroides en altas dosis que experimentan una disminución del tamaño de la masa y una mejoría de la obstrucción ureteral o la compresión de la vena cava inferior (Kearney col., 1976; Baker y col., 1987; Adam y col., 1998; Higgins y col., 1998). **Al parecer los pacientes que tienen indicios de inflamación activa, manifestada por un aumento de la eritrosedimentación, leucocitosis o una inflamación activa en una biopsia, es más probable que se beneficien con el tratamiento con corticosteroides.** Otros agentes inmunosupresores han demostrado éxito en casos aislados, como azatioprina y micofenolato de mofetilo (Grotz y col., 1998). Se ha observado que el tamoxifeno, un antiestrógeno no esteroideo utilizado para el tratamiento del cáncer de mama, induce una regresión de los tumores desmoides; se ha utilizado con éxito en pacientes con fibrosis retroperitoneal idiopática (Al-Musawi y col., 1998; Clark y col., 1991). Aunque no se conoce el modo exacto de acción, se considera que altera muchos factores de crecimiento con involución de la masa.

Manejo quirúrgico: ureterólisis a cielo abierto

Se puede realizar una ureterólisis formal a cielo abierto o por laparoscopia (Lindell y Lehtonen, 1988; Elashry

y col., 1996). Esto se emplea junto con la biopsia de la masa en los pacientes en los cuales el diagnóstico es poco claro (como tratamiento inicial definitivo) o en los que no responden al tratamiento farmacológico. **Cuando se utiliza un abordaje a cielo abierto, se realiza una incisión abdominal transperitoneal para acceder fácilmente a ambos uréteres. Aun cuando se pueda demostrar una hidronefrosis unilateral, el proceso generalmente es bilateral.** Se debe efectuar una incisión en el peritoneo parietal y se repliegan medialmente tanto el colon derecho como el colon izquierdo. Las biopsias profundas de la masa deben ser enviadas para corte por congelación y permanente para excluir una neoplasia maligna. Si fuera posible, la disección debe comenzar en el uréter distal no dilatado para evitar la lesión en el segmento proximal dilatado más delgado. La presencia de un catéter o un tutor ureteral ayuda mucho en la identificación y la disección del uréter. Se coloca una pinza de ángulo recto entre el uréter y la masa paralela al uréter y se efectúa un tejido fibrótico. Esto se repite en la totalidad de la longitud del uréter envuelto, utilizando tanto la disección roma como por corte para liberar el uréter de su lecho fibroso. La pared ureteral puede volverse muy delgada a veces. Se debe cerrar cualquier ureterotomía con la sutura reabsorbible. Pocas veces es necesaria la resección ureteral con ureteroureterostomía.

Una vez que los uréteres han sido totalmente disecados y liberados, deben ser reubicados y protegidos del atrapamiento posterior. Una opción sencilla es llevar los uréteres hacia el flanco y fijar medialmente el peritoneo del flanco al músculo psoas para mantener los uréteres en esa posición. Como alternativa, los uréteres pueden desplazarse hacia adelante dentro de la cavidad peritoneal cerrando el peritoneo por detrás de ellos (Tresidder y col., 1972). El cierre del peritoneo en el hiato ureteral no debe comprimir el uréter. Barbalias y Liatsikos (1999) informaron sobre un grupo de pacientes con fibrosis retroperitoneal idiopática y compararon los que se habían sometido a la recolocación intraperitoneal de los uréteres con los que tuvieron una recolocación retroperitoneal lateral de los uréteres. Estos autores no observaron ninguna diferencia en el resultado radiológico o clínico de aquellos pacientes.

Cuando la ureterólisis se realiza en el contexto de una fibrosis retroperitoneal extensa, un abordaje más definitivo consiste en rodear los uréteres con epiplón una vez que se los reposiciona dentro de la cavidad peritoneal (Carini y col., 1982). El epiplón es movilizado de su inserción al colon transverso. Luego se lo corta hacia abajo por la línea media, ligando los pequeños vasos epiploicos hasta la inserción gástrica. Los cortos vasos gástricos son cortados y ligados a nivel de la pared gástrica, de modo que el epiplón puede ser llevado hacia los laterales sobre la base de las arterias gastroepiploicas derecha e izquierda. La totalidad de la longitud del uréter puede envolverse en epiplón, que se fija en el lugar con varias suturas reabsorbibles (fig. 13-36). El epiplón

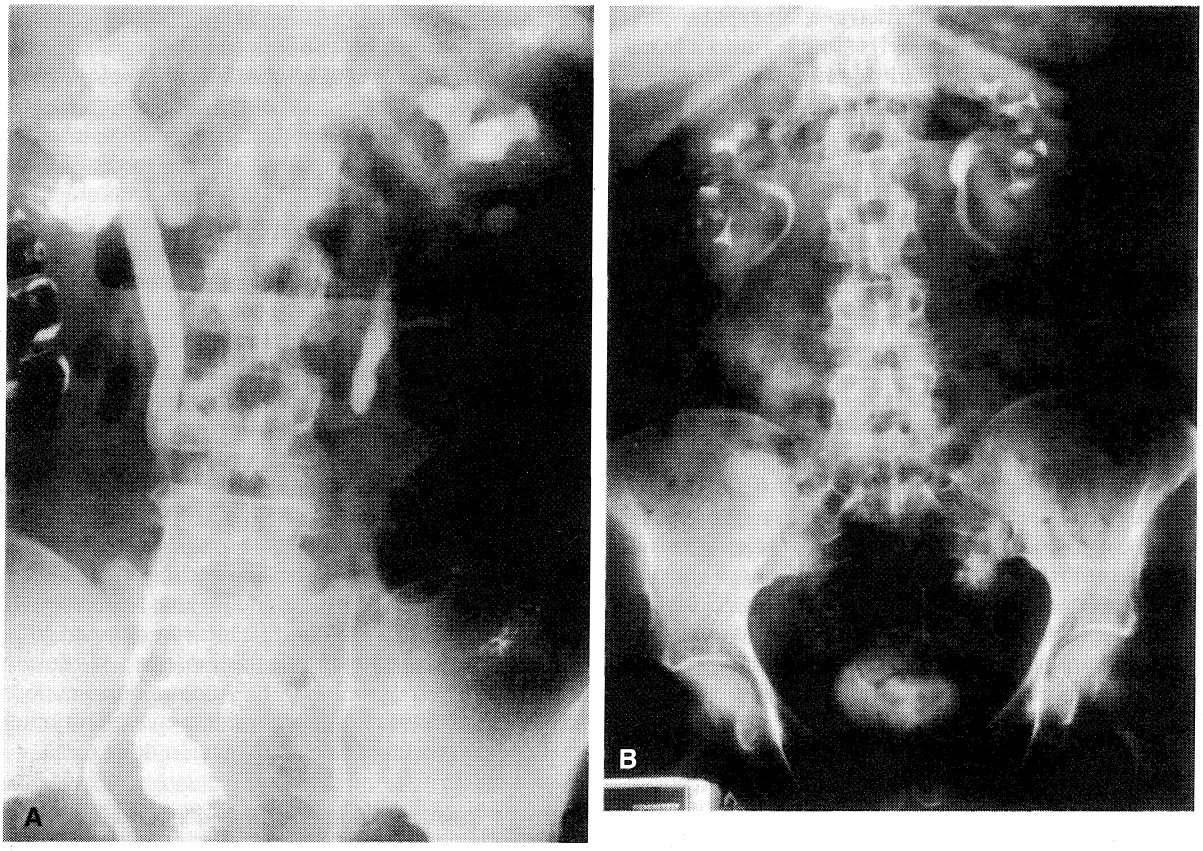


Fig. 13-36. Paciente mujer de 60 años con fibrosis retroperitoneal idiopática. **A.** Urograma excretor con hidronefrosis bilateral, desviación medial y estrechamiento del uréter medio. **B.** Urograma excretor después de la ureterólisis y envoltura intraperitoneal del epiplón.

protege al uréter contra la compresión extrínseca recurrente y proporciona vascularización a un uréter potencialmente isquémico. Se pueden utilizar corticosteroides posoperatorios en un intento por disminuir el tamaño de la masa y ayudar a prevenir la compresión recurrente de las vías superiores y venosa. Si no ocurren ureterotomías durante la diseción, los tutores pueden ser retirados poco después de la cirugía.

Si no se recupera la función renal después de una descompresión de longitud apropiada y la función renal contralateral es suficiente, puede requerirse una nefrectomía.

Ureterólisis laparoscópica

Kavoussi y Peters fueron los primeros en divulgar la ureterólisis laparoscópica en 1993. Estos autores utilizaron este abordaje para una niña de 15 años con hidronefrosis derecha aparentemente asociada con una fibrosis retroperitoneal idiopática. Al inicio del procedimiento se colocó un tutor externo para ayudar en la identificación ureteral. Usando una técnica de cinco trocares se movilizó el uréter y luego se lo intraperitonizó, transportando y reaproximando los bordes peritoneales por detrás del uréter. Se tomaron múltiples biopsias durante el procedimiento para confirmar la naturaleza benigna de la enfermedad. Ulteriormente Puppo y col. (1994) comunicaron un abordaje laparoscópico para la ureterólisis bilateral. La importancia continua de incluir múltiples biopsias para excluir un proceso maligno como parte de este procedimiento fue destacada por Kava y col. en 1996.

Pueden utilizarse corticosteroides posoperatorios en un intento de disminuir el tamaño de la masa y ayudar con la compresión recurrente urinaria superior y venosa. Si no se realizaron ureterotomías durante la disección, los tutores pueden retirarse poco después de la cirugía.

Si no se recupera la función renal después de una descompresión de longitud apropiada y la función renal contralateral es suficiente, puede requerirse la nefrectomía.

BIBLIOGRAFÍA

Adam U, Mack D, Forstner R, et al: Conservative treatment of acute Ormond's disease. Tech Urol 1998;5:54.

Allen TD: Congenital ureteral stricture. J Urol 1970;104:196.

Al-Musawi P, Mitchenere P, Al-Akraa M: Idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with tamoxifen only. Br J Urol 1998;82:442.

Anderson JC, Hynes W: Retrocaval ureter: A case diagnosed preoperatively and treated successfully by a plastic operation. Br J Urol 1949; 21:209.

Austin PF, Cain MP, Rink RC: Nephrostomy tube drainage with pyeloplasty: Is it necessarily a bad choice? J Urol 2000;163:1528.

Azuma T, Kato Y, Suetomi T, et al: Idiopathic Retroperitoneal fibrosis presenting as duodenal obstruction. J Urol 1999;162:1680.

Baba S, Oya M, Miyahara M, et al: Laparoscopic surgical correction of circumcaval ureter. Urology 1994;44:122.

Badlani G, Eshghi M, Smith AD: Percutaneous surgery for ureteropelvic junction obstruction (endopyelotomy): Technique and early results. J Urol 1986;135:26.

Badlani G, Karlin G, Smith AD: Complications of endopyelotomy: Analysis in series of 64 patients. J Urol 1988;140:473.

Bagley DH, Huffman J, Lyon E, et al: Endoscopic ureteropyelostomy: Opening the obliterated ureteropelvic junction with nephroscopy and flexible ureteropyeloscopy. J Urol 1985;133:462.

Baker LR, Mallinson WJ, Gregory MC, et al: Idiopathic retroperitoneal fibrosis. A retrospective analysis of 60 cases. Br J Urol 1987;60:497.

Banner MP, Pollack HW: Dilatation of ureteral stenosis: Techniques and experience in 44 patients. A R Am J Roentgenol 1984;143:789.

Banner MP, Pollack HM, Ring EJ, et al: Catheter dilatation of benign ureteral strictures. Radiology 1983;147:427-433.

Barbalias GA, Liatsikos EN: Idiopathic retroperitoneal fibrosis revisited. Int Urol Nephrol 1999;31:423.

Bauer JJ, Bishoff JT, Moore RG, et al: Laparoscopic versus open pyeloplasty: Assessment of objective and subjective outcome. J Urol 1999; 162:692.

Bejjani B, Belman AB: Ureteropelvic junction obstruction in newborns and infants. J Urol 1982;128:770.

Bellman GC: Complications of endopyelotomy. J Endourol 1996;10:177.

Bellman GC, Davidoff R, Candela J, et al: Tubeless percutaneous renal surgery. J Urol 1997;157:1578.

Benson MC, Ring KS, Olsson CA: Ureteral reconstruction and bypass: Experience with ileal interposition, the Boari flap-psoas hitch and renal autotransplantation. J Urol 1990;143:20.

Berger RM, Lebowitz JM, Carroll PA: Ureteral polyps presenting as ureteropelvic junction obstruction in children. J Urol 1982,128:805.

Bernstein GT, Mandell J, Lebowits RL, et al: Ureteropelvic junction obstruction in the neonate. J Urol 1988;140:1216.

Biyani CS, Cornford PA, Powell CS: Retrograde endoureteropyelotomy with the holmium: YAG laser. Initial experience. Eur Urol 1997; 32:471.

Bodie B, Novick AC, Rose M, et al: Long-term results with renal autotransplantation for ureteral replacement. J Urol 1986-136:1187.

Boxer RJ, Fritzsche P, Skinner DG, et al: Replacement of the ureter by small intestine: Clinical application and results of the ileal ureter in 89 patients. J Urol 1979;121:728.

Brannan W: Useful applications of transureteroureterostomy in adults and children. J Urol 1975;113:460.

Brannen GE, Bush WH, Lewis GP: Endopyelotomy for primary repair of ureteropelvic junction obstruction. J Urol 1988;139:29.

Breems DA, Haye H, van der Meulen J: The role of advanced atherosclerosis in idiopathic retroperitoneal fibrosis. Neth J Med 2000;56:38.

Brooks JD, Kavoussi LR, Preminger GM, et al: Comparison of open and endourologic approaches to the obstructed ureteropelvic junction. Urology 1995,46:791.

Cardella JF, Hunter DW, Castaneda-Zuniga WR, et al: Electrolysis for recanalization of urinary collecting system obstructions: A percutaneous approach. Radiology 1985;155:87.

Carini M, Selli C, Rizzo M, et al: Surgical treatment of retroperitoneal fibrosis with omentoplasty. Surgery 1982;91:137.

Carlton CE Jr, Guthrie AG, Scott R Jr: Surgical correction of ureteral injury. J Trauma 1969;9:457.

Cassis AN, Brannen GE, Bush WH, et al: Endopyelotomy: Review of results and complications. J Urol 1991;146:1492.

Chandhoke PS, Clayman RV, Kerbl K, et al: Laparoscopic ureterectomy. Initial clinical experience. J Urol 1993a;149:992.

Chandhoke PS, Clayman RV, Stone AM, et al: Endopyelotomy and endoureterotomy with the Acucise ureteral cutting balloon device: Preliminary experience. J Endourol 1993b;7:45.

Chang R, Marshall FF, Mitchell S: Percutaneous management of benign ureteral strictures and fistulas. J Urol 1987,137:1126.

Chen RN, Moore RG, Kavoussi LR: Laparoscopic pyeloplasty: Indication, technique and long-term outcome. Urol Clin North Am 1998;25:323.

Chuang CK, Chu SH, Liao SK: Renal autotransplantation for ureter stricture and renovascular disorders. Chang Keng I Hsueh Tsa Chih 1999;22:621.

Clark CP, Vamderpool D, Preskitt JT: The response of retroperitoneal fibrosis to tamoxifen. Surgery 1991;109:502.

Clark WR, Malek RS: Ureteropelvic junction obstruction: Observations on the classic type I adults. J Urol 1987,138:276.

Clayman RV, Basler JW, Kavoussi L, et al: Ureteronephroscopic endopyelotomy. J Urol 1990;144:246.

Cohen TD, Gross MB, Preminger GM: Long-term follow-up of Acucise incision of ureteropelvic junction obstruction and ureteral strictures. Urology 1996:47:317.

Conlin MJ, Bagley DH: Ureteroscopic endopyelotomy at a single setting. J Urol 1998;159:727.

Conlin MJ, Gomella LG, Bagley DH: Endoscopic ureteroureterostomy for obliterated ureteral segments. J Urol 1996,156:1394.

Considine J: Retrocaval ureter. Br J Urol 1966;38:412.

Cornud F, Lefebvre JF, Chretien Y, et al: Percutaneous transrenal electroincisions of ureterointestinal anastomotic strictures: Long-term results and comparison of fluoroscopic and endoscopic guidance. J Urol 1996; 155:1575.
Cornud F, Mendelsberg M, Chretien Y, et al: Fluoroscopically guided percutaneous transrenal electro-incision of ureterointestinal anastomotic strictures. J Urol 1992,147:578.
Couvelaire R, Auvert J, Moulonguet A: Implantations et anastomoses ureterocalicielles: Techniques et indications. J Urol Nephrol 1964;70: 437.
Culp OS, DeWeerd JH: A pelvic flap operation for certain types of ureteropelvic obstruction: Preliminary report. Mayo Clin Proc 1951;26: 483.
Dalrymple NC, Verga M, Anderson KR, et al: The value of unenhanced helical computerized tomography in the management of acute flank pain. J Urol 1998;159:735.
Danuser H, Ackermann DK, Bohlen D, et al: Endopyelotomy for primary ureteropelvic junction obstruction: Risk factors determine the success rate. J Urol 1998;159:56.
Das S, Amar AD: Ureteropelvic junction obstruction with associated renal anomalies. J Urol 1984;131:872.
Davis DM: Intubated ureterostomy: A new operation for ureteral and ureteropelvic strictures. Surg Gynecol Obstet 1943;76:513.
Dehner LP, Coffin CM: Idiopathic fibrosclerotic disorders and other inflammatory pseudotumors. Semin Diagn Pathol 1998;15:161.
Dejaco C, Ferenci P, Schober E, et al: Stenosis of the common bile duct due to Ormond's disease: Case report and review of literature. J Hepatol 1999;31:156.
De Jonge MK. van der Beek C, Weil EHJ, Coolsaet BLRA: Antegrade ureteroscopy: A new tool in management of severe ureteral strictures. Urology 1986;27:49.
Delvecchio FC, Kuo RL, Iselin CE, et al: Combined antegrade and retrograde endoscopic approach for the management of urinary diversion-associated pathology. J Endourol 2000,14:251.
DiSandro MJ, Kogan BA: Neonatal management: Role for early intervention Urol Clin Nonh Am 1998;25:187.
Ehrlich RM, Melman A, Skinner W: The use of vesicopsoas hitch in urologic surgery. J Urol 1978;119:322.
Ehrlich RM, Skinner DG: Complications of transureteroureterostomy. J Urol 1975,113 467.
ElAbd SA, ElShaer AF, ElMahrouky AS, et al: Long-term results of endourologic and percutaneous management of ureteral strictures in bilharzial patients. J Endourol 1996;10:35.
Elashry OM, Nakada SY, Wolf SK Jr, et al: Ureterolysis for extrinsic ureteral obstruction: A comparison of laparoscopic and open surgical techniques. J Urol 1996 156:1403
Ellis JH, Campo RP, Mars MV, et al: Genitourinary radiology: Positional variation in the Whitaker test. Radiology 1995;197:253.
Fenzer C: Operation for the relief of valve formation and stricture of the ureter in hydro or pyonephrosis. JAMA 1894,22:335.
Fielding JR, Steele G, Fox LA, et al: Spiral computerized tomography in the evaluation of acute flank pain: A replacement for excretory urography. J Urol 1997;157:2071.
Finnerty DP, Trulock TS, Berman W, et al: Transluminal balloon dilations of ureteral strictures. J Urol 1984,131:1056-1060.
Foley FEB: New plastic operation for stricture at the ureteropelvic junction. J Urol 1937;38:643.
Foote JW, Blennerhassett JB, Wigglesworth FW, et al: Observations on the ureteropelvic junction. J Urol 1970;104:252.
Galmes Belmonte I, Serrano Pascual A, Garcia Cuerpo E, et al: [Abnormalities of the inferior vena cava: The retrocaval ureter]. (Spanish.) Arch Esp Urol 1994;47:647.
Gerber GS, Kim JC: Ureteroscopic endopyelotomy in the treatment of patients with ureteropelvic junction obstruction. Urology 2000;55: 198.
Gerber GS, Lyon ES: Endopyelotomy: Patient selection, results, and complications. Urology 1994;43:1.
Giddens JL, Grotas AB, Grasso M: Stone granuloma causes ureteropelvic junction obstruction after percutaneous nephrolithotomy and antegrade endopyelotomy. J Urol 2000;164:118.
Gill IS, Savage SJ, Senagore AJ, et al: Laparoscopic ileal ureter. J Urol 2000;163:1199.
Goldfischer ER, Gerber GS: Endoscopic management of ureteral strictures. J Urol 1997;157:770.
Gosling JA, Dixon JS: Functional obstruction of the ureter and renal pelvis: A histological and electron microscopic study. Br J Urol 1978; 50:145.
Graham JR, Suby HI, LeCompte PR, Sadowksy NL: Fibrotic disorders associated with methysergide therapy for headache. N Engl J Med 1966;274:359-368.
Grasso M, Li S, Liu JB, et al: Examining the obstructed ureter with intraluminal sonography. J Urol 1999;162:1286.
Grotz W, Zedtwitz I, Andre M, Schollmeyer P: Treatment of retroperitoneal fibrosis by mycophenolate mofetil and corticosteroids. Lancet 1998;352:1195.
Guiter J, Cuenant E, Mourad G, et al: [Re-establishment of urinary continuity by uretero-ureterostomy in renal transplantation. Apropos of 135 cases]. (French.) J Urol (Paris) 1985;91:27.
Gupta M, Tuncay OL, Smith AD: Open surgical exploration after failed endopyelotomy: A 12-year perspective. J Urol 1997;157:1613.
Hanna MK: Some observations on congenital ureteropelvic junction obstruction. Urology 1978;12:151.
Hanna MK: Antenatal hydronephrosis and ureteropelvic junction obstruction: The case for early intervention. Urology 2000;55:612.
Hanna MK, Jeffs RD, Sturgess JM, et al: Ureteral structure and ultrastructure: Part II. Congenital ureteropelvic junction obstruction and primary obstructive megaureter. J Urol 1976;116:725.
Harada N, Tanimura M, Fukuyama K, et al: Surgical management of a long ureteral defect: Advancement of the ureter by descent of the kidney. J Urol 1964;92:192.
Hardy JD: High ureteral injuries: Management by autotransplantation of the kidney. JAMA 1963;184:111.
Harmon WJ, Sershon PD, Blute ML, et al: Ureteroscopy: Current practice and long-term complications. J Urol 1997;157:28.
Harzmann R, Kopper B, Carl P: [Cancer induction by urinary drainage or diversion through intestinal segments?] (German.) Urologe A 1986;25: 198.
Hendren WH, Hensle TW: Transureteroureterostomy: Experience with 75 cases. J Urol 1980;123:826.
Herts BR, Coll DM, Lieber ML, et al: Triphasic helical CT of the kidneys: Contribution of vascular phase scanning in patients before urologic surgery. AJR Am J Roentgenol 1999;173:1273.
Higgins CC: Transuretero-ureteral anastomosis: Report of clinical case. Trans Am Assoc Genitourin Surg 1934,27:279.
Higgins PM, Bennett-Jones DN, Naish PF, Aber GM: Noroperative management of retroperitoneal fibrosis. Br J Surg 1998;75:573.
Hinman F, Oppenheimer R: Functional characteristics of the ileal segment as a valve. J Urol 1958,80:448.
Hodges CV, Barry JM, Fuchs EF, et al: Transureteroureterostomy: 25-year experience with 100 patients. J Urol 1980,123:834.
Hwang TK, Yoon JY, Ahn JH, et al: Percutaneous endoscopic management of upper ureteral stricture: Size of stent. J Urol 1996;155:882.
Inglis JA, Tolley DA: Ureteroscopic pyelolysis for pelviureteric junction obstruction. Br J Urol 1986;58:250.
Jabbour ME, Goldfischer ER, Klima WJ, et al: Endopyelotomy after failed pyeloplasty: The long-term results. J Urol 1998;160:690.
Jacobs JA, Berger BW, Goldman SM, et al: Ureteropelvic obstruction in adults with previously normal pyelograms: A report of five cases. J Urol 1979;121:242.
Janetschek G, Peschel R, Altarac S: Laparoscopic and retroperitoneoscopic repair of ureteropelvic junction obstruction. Urology 1996;47:311.
Jarrett TW: Technique of laparoscopic pyeloplasty. Br J Urol 2000; 26:76.
Johnston JH, Evans JP, Glassberg KI, et al: Pelvic hydronephrosis in children: A review of 219 personal cases. J Urol 1977;117:97.
Karlin GS, Badlani GH, Smith AD: Endopyelotomy versus open pyeloplasty: Comparison in 88 patients. J Urol 1988;140:476.
Kava BR, Russo P, Conlon KC: Laparoscopic diagnosis of malignant retroperitoneal fibrosis. J Urol 1996;10:535.
Kavoussi LR, Peters CA: Laparoscopic pyeloplasty. J Urol 1993;150: 1891.
Kay R: Procedures for ureteropelvic junction obstruction. In Novick AC, Streem SB, Pontes JE (eds): Stewart's Operative Urology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989, pp 220-233.
Kearney GP, Mahoney EM, Sciammas FD, et al: Venacavography, corticosteroids and surgery in the management of idiopathic retroperitoneal fibrosis. J Urol 1976;115:32.
Kelalis PP: Ureteropelvic junction. In Kelalis PP, King LR (eds): Clinical Pediatric Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1976, pp 239-257.

Kennelly MJ. Konnak JW, Herwig KR: Vesicopyeloplasty in renal transplant: A 20 year follow-up. J Urol 1993;150:1118.
King LR, Coughlin PWF, Bloch EC, et al: The case for immediate pyeloplasty in the neonate with ureteropelvic junction obstruction. J Urol 1984a 132:725.
King LR, Coughlin PWF, Ford KK, et al: Initial experiences with percutaneous and transurethral ablation of postoperative ureteral strictures in children. J Urol 1984b;131:1167.
King LR, Kozlowski JM, Schacht MJ: Ureteroceles in children: A simplified and successful approach to management. JAMA 1983;249:1461.
Kletscher BA, Segura JW, LeRoy AJ, et al: Percutaneous antegrade endoscopic pyelotomy: Review of 50 consecutive cases. J Urol 1995;153: 701.
Klisnick A, Fourcade J, Rulvard M, et al: Combined idiopathic retroperitoneal and mediastinal fibrosis with pericardial involvement. Clin Nephrol 1999;52:51.
Koch MO, McDougal WS: The pathophysiology of hyperchloremic metabolic acidosis after urinary diversion through intestinal segments. Surgery 1985;98:561.
Koch MO, McDougal WS: Ureteral substitution. In McDougal WS (ed): Difficult Problems in Urologic Surgery. Chicago, Year Book Medical, 1989, pp 76-100.
Koep L, Zuidema GD: The clinical significance of retroperitoneal fibrosis. Surgery 1987;81:250.
Koff SA: Neonatal management of unilateral hydronephrosis: Role for delayed intervention. Urol Clin North Am 1998;25:181.
Koff SA: Postnatal management of antenatal hydronephrosis using an observational approach. Urology 2000;55:609.
Koff SA, Campbell KD: The nonoperative management of unilateral neonatal hydronephrosis: Natural history of poorly functioning kidneys. J Urol 1994;152:593.
Koff SA, Hayden LJ, Cirulli C, et al: Pathophysiology of ureteropelvic junction obstruction: Experimental and clinical observations. J Urol 1986;136:336.
Korth K, Kuenkel M, Erschig M: Percutaneous pyeloplasty. Urology 1988;31:503.
Kramolowsky EV, Clayman RV, Weyman PJ: Endourological management of ureteroileal anastomotic strictures: Is it effective? J Urol 1987; 137:390.
Kramolowsky EV, Clayman RV, Weyman PJ: Management of ureterointestinal anastomotic strictures: Comparison of open surgical and endourological repair. J Urol 1988;139:1195.
Kumar A, Sharma SK, Yaigyanathan S: Results of surgical reconstruction in patients with renal failure owing to ureteropelvic junction obstruction. J Urol 1988;140:484.
Kumon H, Tsugawa M, Hashimoto H, et al: Impact of 3-dimensional helical computerized tomography on selection of operative methods for ureteropelvic junction obstruction. J Urol 1997;158:1696.
Kuster: Ein fall von resection des ureter. Arch Klin Chir 1892;44:850.
Kwak S, Leef JA, Rosenblum JD: Percutaneous balloon catheter dilatation of benign ureteral strictures: Effect of multiple dilatation procedures on long-term patency. AJR Am J Roentgenol 1995; 165:97.
Lacquet JP, Cacroix H, Nevelsteen A, Suy R: Inflammatory abdominal aortic aneurysms. A retrospective study of 110 cases. Acta Chir Belg 1997;97:286.
Lau KO, Hia TN, Cheng C, Tay SK: Outcome of obstructive uropathy after pelvic irradiation in patients with carcinoma of the uterine cervix. Ann Acad Med Singapore 1998;27:631-635.
Lebowitz RL, Johan BG: The coexistence of ureteropelvic junction obstruction and reflux. AJR Am J Roentgenol 1982;140:231.
Lechevallier E, Eghazarian C, Ortega JC, et al: Retrograde Acucise endopyelotomy: Long-term results. J Endourol 1999;13:575.
Lepor H, Walsh PC: Idiopathic retroperitoneal fibrosis. J Urol 1979;122:1.
Levitt SB, Nabizadeh I, Javaid M, et al: Primary calicoureterostomy for pelvioureteral junction obstruction: Indications and results. J Urol 1981;126:382.
Lin DW, Bush WH, Mayo ME: Endourological treatment of ureteroenteric strictures: Efficacy of Acucise endoureterotomy. J Urol 1999;162:696.
Lindell OI, Lehtonen TA: Surgical treatment of ureteric obstruction in idiopathic retroperitoneal fibrosis. Scand J Urol Nephrol Suppl 1988; 110:299.
Lugagne PM, Herve JM, Lebret T, et al: Ureteroileal implantation in orthotopic neobladder with Le Duc-Camey mucosal-through technique: Risk of stenosis and long-term follow-up J Urol 1997,158: 765.
Macksood MJ, Roth DR, Chang CH, et al: Benign fibroepithelial polyps as a cause of intermittent ureteropelvic junction obstruction in a child: A case report and review of the literature. J Urol 1985;134: 951.
Maizels M, Stephens FD: Valves of the ureter as a cause of primary obstruction of the ureter: Anatomic, embryologic and clinical aspects. J Urol 1980;123:742.
Malden ES, Picus D, Clayman RV: Arteriovenous fistula complicating endopyelotomy. J Urol 1992;148:1520.
Malek RS: Intermittent hydronephrosis: The occult ureteropelvic obstruction. J Urol 1983;130:863.
Mansson W, Ahlgren G, White T: Glomerular filtration rate up to 10 years after urinary diversion of different types. A comparative study of ileal and colonic conduit, refluxing and antirefluxing ureteral anastomosis and continent caecal reservoir. Scand J Urol Nephrol 1989;23:195.
Martinez J, Kaplan N, Boyarsky S: Laboratory and clinical studies of ureteral replacement by ileum. J Urol 1965;93:185.
Mata JA, Culkin DJ, Venable DD: Techniques for bypassing and stenting ureteral obstructions. J Urol 1994;152:917.
Mathews R, Marshall FF: Versatility of the adult psoas hitch ureteral reimplantation. J Urol 1997;158:2078.
McGuire EJ, English SF: Failure of an Acucise balloon device to inflate resulting in treatment failure. J Urol 1997;158:1902.
McQuitty DA, Boone TB, Preminger GM: Lower pole calicostomy for the management of iatrogenic ureteropelvic junction obstruction. J Urol 1995;153:142.
Meretyk S, Albala DM, Clayman RV, et al: Endoureterotomy for treatment of ureteral strictures. J Urol 1992;147:1502.
Meretyk S, Clayman RV, Kavoussi LR, et al: Endourological treatment of ureteroenteric anastomotic strictures: Long-term follow-up. J Urol 1991;145:723.
Middleton RG: Routine use of the psoas hitch in ureteral reimplantation. J Urol 1980;123:352.
Mitty HA, Train JS, Dan SJ: Antegrade ureteral stenting in the management of fistulas, strictures, and calculi. Radiology 1983;149:433.
Moore RG, Averch TD, Schulam PG: Laparoscopic pyeloplasty: Experience with the initial 30 cases. J Urol 1997;157:459.
Motiwala HG, Shah SA, Patel SM: Ureteric substitution with Boari bladder flap. Br J Urol 1990;66:369.
Motola JA, Badlani GH, Smith AD: Results of 212 consecutive endopyelotomies An 8-year follow-up. J Urol 1993a;149:453.
Motola JA, Fried R, Badlani GH, Smith AD: Failed endopyelotomy: Implications for future surgery on the ureteropelvic junction. J Urol 1993b,150:821.
Muench PJ, Cates HR, Raney AM, et al: Endoscopic management of the obliterated ureteroileal anastomosis. J Urol 1987;137:277.
Mure PY, Mollard P, Mouriquand P: Transureteroureterostomy in childhood and adolescence: Long-term results in 69 cases. J Urol 2000; 163:946.
Nadler RB, Rao GS, Pearle MS, et al: Acucise endopyelotomy. Assessment of long-term durability. J Urol 1996;156:1094.
Nakada SY: Surgical techniques in urology: Acucise endopyelotomy. Urology 2000;55:277.
Nakada SY, Wolf JS Jr, Brink JA: Retrospective analysis of the effect of crossing vessels on successful retrograde endopyelotomy outcomes using spiral computerized tomography angiography. J Urol 1998;159:62.
Naude JH: Buccal mucosal grafts in the treatment of ureteric lesions. Br J Urol 1999;83:751.
Nesbit RM: Elliptical anastomosis in urologic surgery. Ann Surg 1949; 130:796.
Nesbit RM: Diagnosis of intermittent hydronephrosis: Importance of pyelography during episodes of pain. J Urol 1956,75:767.
Netto NR Jr, Ferreira U, Lemos GC, et al: Endourological management of ureteral strictures. J Urol 1990;144:631.
Nezhat C, Nezhat F: Laparoscopic repair of ureter resected during operative laparoscopy. Obstet Gynecol 1992;80:543.
Nezhat C, Nezhat F, Green B: Laparoscopic treatment of obstructed ureter due to endometriosis by resection and ureteroureterostomy: A case report. J Urol 1992;148:865.

Nguyen DH, Aliabadi H, Ercote CJ, et al: Non-intubated Anderson-Hynes repair of ureteropelvic junction obstruction in 60 patients. J Urol 1989;142:704.
Novick AC, Stewart BH: Experience with extracorporeal renal operations and autotransplantation in the management of complicated urologic disorders. Surg Gynecol Obstet 1981,153:10.
Ockerblad NF: Reimplantation of the ureter into the bladder by a flap method. J Urol 1947;57:845.
Oh BR, Kwon DD, Park KS, et al: Late presentation of ureteral injury after laparoscopic surgery. Obstet Gynecol 2000;95:337.
Ono Y, Ohshima S, Kinukawa T, et al: Endopyeloureterotomy via a transpelvic extraureteral approach. J Urol 1992;147:352.
O'Reilly PH: Diuresis renography eight years later: An update. J Urol 1986;136:993.
O'Reilly PH: Functional outcome of pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction: Prospective study in 30 consecutive cases. J Urol 1989;142:273.
Ormond JK: Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. J Urol 1948;59:1072.
Özgen A, Cila A: Riedel's thyroiditis in multifocal fibrosclerosis: CT and MR imaging findings. AJNR Am J Neuroradiol 2000;21: 320.
Palmer LS, Rosenthal SA: Testicular encasement by retroperitoneal fibrosis: A rare testicular mass. Urology 1999;53:619.
Parums DV, Choudhury RP, Shields SA, Davies AH: Characterisation of inflammatory cells associated with "idiopathic retroperitoneal fibrosis". Br J Urol 1991;67:564-568.
Pantuck AJ, Han KR, Perrotti M, et al: Ureteroenteric anastomosis in continent urinary diversion: Long-term results and complications of direct versus nonrefluxing techniques. J Urol 2000;163:450.
Passerini-Glazel G, Meneghini A, Aragona F, et al: Technical options in complex ureteral lesions: "Ureter-sparing" surgery. Eur Urol 1994; 25:273.
Penalver MA, Angioli R, Mirhashemi R, Malik R: Management of early and late complications of ileocolonic continent reservoir (Miami pouch). Gynecol Oncol 1998;69:185.
Perlmutter AD, Kroovand RL, Lai YW: Management of ureteropelvic obstruction in the first year of life. J Urol 1980;123:535.
Pienkny AJ, Herts B, Streem SB: Contemporary diagnosis of retrocaval ureter. J Endourol 1999;13:721.
Popescu C: The surgical management of postoperative ureteral fistulas. Surg Gynecol Obstet 1964;119:1079.
Preminger GM, Clayman RV, Nakada SY, et al: A multicenter clinical trial investigating the use of a fluoroscopically controlled cutting balloon catheter for the management of ureteral and ureteropelvic junction obstruction. J Urol 1997,157:1625.
Prout GR Jr, Koontz WW Jr: Partial vesical immobilization: An important adjunct to ureteroneocystostomy. J Urol 1970;103:147.
Puppo P, Carmignani G, Galluci M, et al: Bilateral laparoscopic ureterolysis. Eur Urol 1994;25:82.
Quillin SP, Brink JA, Heiken JP, et al: Helical (spiral) CT angiography for identification of crossing vessels at the ureteroscopic junction. AJR Am J Roentenol 1996;166:1125.
Ramanathan R, Kumar A, Kapoor R, Bhandari M: Relief of urinary tract obstruction in tuberculosis to improve renal function. Analysis of predictive factors. Br J Urol 1998;81:199.
Ramsay JWA, Miller RA, Kellett MJ, et al: Percutaneous pyelolysis: Indications, complications and results. Br J Urol 1984,56:586.
Recker F, Suboti B, Goepel M, et al: Laparoscopic dismembered pyeloplasty: Preliminary report. J Urol 1995;153:1601.
Renner C, Frede T, Seemann O, et al: Laser endopyelotomy: Minimally invasive therapy of ureteropelvic junction stenosis. J Endourol 1998;12:537.
Rhee RY, Gloviczki P, Luthra HS, et al: lliocaval complications of retroperitoneal fibrosis. Am J Surg 1994;168:179.
Richter F, Irwin RJ, Watson RA, Lang EK: Endourologic management of benign ureteral strictures with and without compromised vascular supply. Urology 2000;55:652-657.
Riehle RA Jr, Vaughan ED Jr: Renin participation in hypertension associated with unilateral hydronephrosis. J Urol 1981 126:243.
Roarke MC, Sandler CM: Provocative imaging: Diuretic renography. Urol Clin North Am 1998,25:227.
Roberts WW, Cadeddu JA, Micali S, et al: Ureteral stricture formation after removal of impacted calculi. J Urol 1998;159:723.
Rodo Salas J, Martin Hortiguela E, Salàrich de Arbell J: [Psoas fixation of the bladder. An efficient aid in cases of repeat surgery of the uretero-vesical junction]. (Spanish.) Arch Esp Urol 1991;44:125.
Ross JH, Streem SB, Novick AC, et al: Ureterocalicostomy for reconstruction of complicated pelviureteric junction obstruction. Br J Urol 1990;65:322.
Roth DR, Gonzales ET Jr: Management of ureteropelvic junction obstruction in infants. J Urol 1983;129:108.
Roth S, Weining C, Hertle L: Simplified uretero-intestinal implantation in continent cutaneous urinary diversion using ileovalvular segment as afferent loop and appendix as continent outlet. J Urol 1996;155: 1200-1205.
Sampaio FJ: Vascular anatomy at the ureteropelvic junction. Urol Clin North Am 1998;25:251.
Sandoz IL, Paull DP, MacFarlane CA: Complications with transureteroureterostomy. J Urol 1977;117:39.
Savage SJ, Streem SB: Simplified approach to percutaneous endopyelotomy. Urology 2000;56:848.
Savage SJ, Streem SB: Ureteroscopic endopyelotomy. Indian J Urol (in press).
Scardino PL, Prince CL: Vertical flap ureteropelvioplasty: Preliminary report. South Med J 1953;46:325.
Schaeffer AJ, Grayhack JT: Surgical management of ureteropelvic junction obstruction. In Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD, Stamey TA (eds): Campbell's Urology, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1986, pp 2505-2533.
Schmidt JD, Flocks RH, Arduino L: Transureteroureterostomy in the management of distal ureteral disease. J Urol 1972,108:240.
Schneider AW, Conrad S, Busch R, et al: The cold-knife technique for endourological management of stenosis in the upper urinary tract. J Urol 1991;146:961.
Schuessler WW, Grune MT, Tecuanhuey LV, et al: Laparoscopic dismembered pyeloplasty. J Urol 1993;150:1795.
Schulte-Baukloh H, Knispel HH, Dallenbach F, Miller K: Scrotal involvement with idiopathic retroperitoneal fibrosis. J Urol 1999;162: 1692.
Schwartz BF, Stoller ML: Complications of retrograde balloon cautery endopyelotomy. J Urol 1999;162:1594.
Schwyzer A: New pyeloureteral plastic operation for hydronephrosis. Surg Clin North Am 1923;3:1441.
Scott FB, Greenberg M: Submucosal bladder flap ureteroplasty: Clinical experience. South Med J 1972,65:1308.
Shalhav AL, Giusti G, Elbahnasy AM, et al: Adult endopyelotomy: Impact of etiology and antegrade versus retrograde approach on outcome. J Urol 1998;160:685.
Shapiro MJ, Banner MP, Amendola MA: Balloon catheter dilation of ureteroenteric strictures: Long-term results. Radiology 1988;168: 385.
Shoemaker, cited by Moore EV, Weber R, Woodward ER, et al: Isolated ileal loops for ureteral repair. Surg Gynecol Obstet 1956;102:87-97.
Shokeir AA, Nijman RJM: Antenatal hydronephrosis: Changing concepts in diagnosis and subsequent management. BJU Int 2000; 85:987.
Siegel JH, Padula G, Yatto RP, et al: Combined endoscopic and percutaneous approach for the treatment of ureterocolic strictures. Radiology 1982;145:841.
Smith FL, Ritchie EL, Maizels M, et al: Surgery for duplex kidneys with ectopic ureters: Ipsilateral ureteroureterostomy versus polar nephrectomy. J Urol 1989;142:532.
Stefanovic KB, Bukurov NS, Marinkovic JM: Non-antireflux versus antireflux ureteroneocystostomy in adults. Br J Urol 1991;67:263.
Stein AL, Bardawil RG, Silverman SG, Gibas ES: Fine needle aspiration biopsy of idiopathic retroperitoneal fibrosis. Acta Cytol 1997; 41:461-466.
Stephens FD: Ureterovascular hydronephrosis and the "aberrant" renal vessels. J Urol 1982;128:984.
Streem SB: Percutaneous endopyelotomy. Urol Clin North Am 2000; 27:685.
Streem SB, Geisinger MA: Prevention and management of hemorrhage associated with cautery wire balloon incision of ureteropelvic junction obstruction. J Urol 1995;153:1904.
Studer UE, Danuser H, Merz VW, et al: Experience in 100 patients with an ileal low pressure bladder substitute combined with an afferent tubular isoperistaltic segment. J Urol 1995;154:49.

Tawfiek ER, Liu J, Bagley DH: Ureteroscopic treatment of ureteropelvic junction obstruction. J Urol 1998;160:1643.
Thomas R, Monga M, Klein E: Ureteroscopic retrograde endopyelotomy for management of ureteropelvic junction obstruction. J Endourol 1996;10:141.
Thompson IM, Baker J, Robards VL, et al: Clinical experience with renal capsule flap pyeloplasty. J Urol 1969;101:487.
Thompson IM, Ross G Jr: Long-term results of bladder Rap repair of ureteral injuries. J Urol 1974;111:483.
Tresidder GC, Blandy JP, Singh M: Omental sleeve to prevent retroperitoneal fibrosis around the ureter. Urol Int 1972;27:144.
Tripodi SA, Mattei FM, Giovannelli V, et al: Idiopathic retroperitoneal fibrosis simulating renal malignancy. J Urol 1998;160:2145.
Tsuji Y, Nakamura H, Ariyoshi A: Upper urinary tract involvement after cystectomy and ileal conduit diversion for primary bladder carcinoma. Eur Urol 1996;29:216.
Turner-Warwick RT, Worth PHL: The psoas bladder-hitch procedure for the replacement of the lower third of the ureter. Br J Urol 1969;41: 701.
Usher SM, Brendler H, Ciavarra V: Retroperitoneal fibrosis secondary to metastatic neoplasm. Urology 1977;9:191.
Van Cangh PJ, Jorion JL, Wese FX, Opsomer RJ: Endoureteropyelotomy: Percutaneous treatment of ureteropelvic junction obstruction. J Urol 1989;141:1317.
Van Cangh PJ, Wilmart JF, Opsomer RJ, et al: Long-term results and late recurrence after endoureteropyelotomy: A critical analysis of prognostic factors. J Urol 1994;151:934.
Vieweg J, The C, Freed K, et al: Unenhanced helical computerized tomography for the evaluation of patients with acute flank pain. J Urol 1998;160:679.
Wagner JR, D'Agostino R, Babayan RK: Renal arterioureteral hemorrhage: A complication of Acucise endopyelotomy. Urology 1996;48:141.
Waldner M, Hertle L, Roth S: Ileal ureteral substitution in reconstructive urological surgery: Is an antireflux procedure necessary? J Urol 1999;162:323.
Ward MA, Kay R, Ross JH: Ureteropelvic junction obstruction in children: Unique consideration for open operative intervention. Urol Clin North Am 1998;25:211.
Waters WB, Whitmore WF, Lage AL, et al: Segmental replacement of the ureter using tapered and non-tapered ileum. Invest Urol 1981; 18:258.
Webb AJ, Dawson-Edwards P: Malignant retroperitoneal fibrosis. Br J Surg 1967;54:505.
Weijerman PC, Schurmans JR, Hop WC, et al: Morbidity and quality of life in patients with orthotopic and heterotopic continent urinary diversion. Urology 1998;51:51.
Weiss JN, Badlani GH, Smith AD: Complications of endopyelotomy. Urol Clin North Am 1988;15:449.
Whitaker RH: Methods of assessing obstruction in dilated ureters. Br J Urol 1973;45:15.
Whitaker RH: Clinical assessment of pelvic and ureteral function. Urology 1978;12:146.
Wolf JS Jr, Elashry OM, Clayman RV: Long-term results of endoureterotomy for benign ureteral and ureteroenteric strictures. J Urol 1997; 158:759.
Wollin M, Duffy PG, Diamond DA, et al: Priorities in urinary diversion following pyeloplasty. J Urol 1989;142:576.
Wolpert JJ, Woodard JR, Parrott TS: Pyeloplasty in the young infant. J Urol 1989;142:573.
Yamada S, Ono Y, Ohshima A, et al: Transurethral ureteroscopic ureterotomy assisted by a prior balloon dilation for relieving ureteral strictures. J Urol 1995;153:1418.
Zincke H, Kelasis PP, Culp OS: Ureteropelvic obstruction in children. Surg Gynecol Obstet 1974;139:873.

IV
ENFERMEDADES INFECCIOSAS E INFLAMATORIAS DEL TRACTO GENITOURINARIO

14
INFECCIONES URINARIAS

Anthony J. Schaeffer

Definiciones

Clasificación
- Infecciones aisladas
- Bacteriuria no resuelta durante el tratamiento
- Infecciones urinarias recurrentes

Incidencia y epidemiología

Patogenia
- Vías de infección
- Patógenos urinarios
- Microorganismos con requerimientos especiales de cultivo
- Factores de virulencia bacteriana
- Adherencia y colonización bacterianas

Diagnóstico
- Recolección de orina
- Análisis completo de orina
- Urocultivo
- Localización

Técnicas de estudios por imágenes
- Indicaciones
- Radiografía simple de abdomen
- Tomografías renales simples
- Urograma excretor
- Cistouretrografía miccional
- Ecografía renal
- TC y RM
- Estudios con radionúclidos

Principios del tratamiento antimicrobiano
- Eliminación inicial de la bacteriuria
- Niveles séricos y niveles urinarios de agentes antimicrobianos
- Resistencia bacteriana
- Agentes antimicrobianos
- Elección de agentes antimicrobianos
- Duración del tratamiento
- Profilaxis antimicrobiana para los procedimientos transuretrales
- Profilaxis antimicrobiana para la biopsia prostática transrectal con aguja
- Bacteriuria asintomática

Factores que aumentan la morbilidad y la mortalidad
- Obstrucción
- Bacterias degradadoras de urea que producen cálculos renales de estruvita
- Anomalías congénitas del aparato urinario
- Drenaje con catéter
- Necrosis papilar renal
- Diabetes mellitus
- Lesión de la médula espinal con vejiga de alta presión
- Embarazo
- Prostatitis bacteriana aguda
- Conclusión

Infecciones urinarias superiores
- Pielonefritis aguda
- Pielonefritis crónica
- Pielonefritis enfisematosa
- Absceso renal
- Hidronefrosis infectada y pionefrosis
- Absceso perirrenal
- Pielonefritis xantogranulomatosa
- Malacoplaquia
- Equinococosis o hidatidosis renal

Bacteriemia, sepsis y shock séptico
- Fisiopatología
- Componentes de la pared celular bacteriana en el shock séptico
- Red de citocinas
- Presentación clínica
- Bacteriología
- Diagnóstico y manejo

Infecciones urinarias inferiores
- Cistitis no complicada
- Infecciones recurrentes del aparato urinario
- Infecciones sintomáticas e infecciones detectadas en estudios de screening para bacteriuria
- Síndrome uretral

Infecciones urinarias durante el embarazo
- Cambios anatómicos y fisiológicos durante el embarazo
- Screening para bacteriuria durante el embarazo
- Evolución natural de la bacteriuria durante el embarazo
- Complicaciones asociadas con la bacteriuria durante el embarazo
- Manejo de la bacteriuria durante el embarazo

Infecciones urinarias en el anciano
Epidemiología
Presentación clínica
Bacteriología
Fisiopatología
Importancia
Manejo

Infecciones urinarias en los pacientes con lesión de la médula espinal
Epidemiología
Patogenia
Presentación clínica
Bacteriología y hallazgos de laboratorio
Manejo

Otras infecciones
Gangrena de Fournier
Absceso periuretral

Las infecciones urinarias (IU) son una causa frecuente de morbilidad y pueden producir una mortalidad importante. El diagnóstico y tratamiento cuidadosos llevan a su resolución favorable en la mayoría de los casos. El conocimiento más profundo de la patogenia de la IU y del papel del huésped y de los factores bacterianos ha mejorado la capacidad de identificar a los pacientes en riesgo y prevenir o reducir las secuelas. Los nuevos agentes antimicrobianos, que alcanzan niveles urinarios altos, que pueden ser administrados por vía oral y que no son nefrotóxicos, han disminuido significativamente la necesidad de internación en las infecciones graves. Los tratamientos cortos y los antimicrobianos profilácticos disminuyeron la morbilidad y los costos asociados con la cistitis recurrente en las mujeres. Aunque la inmensa mayoría de los pacientes responde rápidamente y se cura con el tratamiento, la identificación y el tratamiento tempranos de los pacientes con infecciones complicadas que conllevan un riesgo importante siguen siendo un desafío clínico para los urólogos.

DEFINICIONES

La ***infección urinaria*** es una respuesta inflamatoria del epitelio urinario a la invasión bacteriana, que habitualmente se asocia con bacteriuria y piuria.

Bacteriuria **es la presencia de bacterias en la orina, que normalmente está exenta de ellas, e implica que esas bacterias provienen del aparato urinario y no son contaminantes de la piel, la vagina o el prepucio. La posibilidad de contaminación aumenta a medida que disminuye la confiabilidad de la técnica de recolección, desde la aspiración suprapúbica, pasando por la cateterización, hasta las muestras miccionales.** El término bacteriuria significativa tiene una connotación clínica y se emplea para describir el número de bacterias en una muestra de aspirado suprapúbico, por cateterismo o evacuada, que habitualmente excede el número correspondiente a la contaminación bacteriana proveniente de la piel, uretra o prepucio o introito, respectivamente, y por ende, representa una IU. En raras ocasiones, las bacterias colonizan el aparato urinario sin causar bacteriuria (Hultgren y col., 1985; Elliott y col., 1985; Mulvey y col., 1998). La bacteriuria puede ser sintomática o asintomática. Cuando se detecta por estudios poblacionales (estudios de screening), bacteriuria *de screening* (ScBU) es un término más preciso y descriptivo que bacteriuria *asintomática*, sobre todo porque el segundo es clínicamente útil para describir la presencia o ausencia de síntomas en un paciente determinado.

Piuria **es la presencia de leucocitos en la orina y es indicativa en general de una respuesta inflamatoria del epitelio urinario a la invasión bacteriana.** La bacteriuria sin piuria refleja colonización bacteriana en lugar de infección. La piuria sin bacteriuria justifica la evaluación en busca de tuberculosis, cálculos o cáncer.

Las infecciones en general se definen clínicamente por su sitio presunto de origen.

La *pielonefritis aguda* es un síndrome clínico que se presenta con escalofríos, fiebre y dolor lumbar, y se acompaña de bacteriuria y piuria, combinación razonablemente específica de una infección bacteriana aguda del riñón. El término no debe usarse si no hay dolor lumbar; puede haber dificultades serias para diagnosticar pacientes con lesiones de la médula espinal y ancianos, que muchas veces son incapaces de localizar el sitio de sus molestias.

La ***pielonefritis crónica*** describe a un riñón retraído, con cicatrices, diagnosticado por evidencias morfológicas, radiológicas o funcionales de enfermedad renal, que puede ser posinfecciosa, pero que con frecuencia no es posible asociar con una IU. La infección bacteriana del riñón puede causar una *cicatriz focal, gruesa,* en la corteza renal que recubre un cáliz, casi siempre acompañada de cierta distorsión del cáliz (fig. 14-1), que puede detectarse radiográficamente o por examen macroscópico del riñón. Con menos frecuencia, las cicatrices renales de una infección producen una pielonefritis atrófica o el adelgazamiento generalizado de la corteza renal, con un riñón pequeño que radiográficamente se asemeja a un riñón con atrofia posobstructiva (fig. 14-2). Cuando se acompaña de reflujo vesicoureteral (RVU), estos cambios radiológicos característicos se han denominado "nefropatía por reflujo," subrayando el papel del reflujo en la producción resultante de cicatrices. Pero como las cicatrices focales, gruesas, secundarias a una pielonefritis clínica también son demostrables en ausencia de reflujo, el término "nefropatía por reflujo" no debe usarse.

La ***cistitis*** es la inflamación de la vejiga, término que se usa como descripción histológica, bacteriológica o cistoscópica, o se aplica a un síndrome clínico que habi-

tualmente se acompaña de disuria, polaquiuria, urgencia y dolor suprapúbico de comienzo súbito. La denominación *cistitis bacteriana*, como opuesta a la cistitis no bacteriana (p. ej., por radiación o intersticial), es útil.

Uretritis, al igual que cistitis, también se refiere a una inflamación, pero de la uretra en lugar de la vejiga. Requiere un adjetivo para su modificación, por ejemplo, uretritis no gonocócica. Los síntomas producidos por la uretritis y la cistitis son difíciles o imposibles de diferenciar en las mujeres, pero la uretritis pura en las mujeres, a diferencia de lo que ocurre en el hombre, es muy rara.

No complicada **se usa para describir una infección en un paciente sano, con un aparato urinario estructural y funcionalmente normal.** La mayoría de estos pacientes son mujeres con cistitis bacteriana aislada o recurrente o pielonefritis aguda, y los patógenos infectantes habitualmente son sensibles y se erradican con un corto y poco costoso tratamiento antimicrobiano oral.

Complicada **describe una infección en un paciente cuyo estado general se halla comprometido o tiene un aparato urinario con una anomalía estructural o funcional que aumenta la probabilidad de adquirir infecciones o reduce la eficacia del tratamiento.** Estas infecciones son frecuentemente causadas por bacterias que tienen virulencia aumentada y se muestran resistentes a muchos antimicrobianos. La mayoría de las infecciones en los hombres son complicadas.

Crónico es un término inadecuado, que debe evitarse en el contexto de la IU, salvo para la prostatitis bacteriana crónica, porque la duración de la infección no está definida.

Las infecciones recurrentes son causadas por reinfecciones o por la persistencia bacteriana.

Reinfección **es una infección recurrente con diferentes bacterias provenientes del exterior del aparato urinario.** Cada infección es un nuevo episodio; la orina no debe mostrar desarrollo después de la infección precedente.

Persistencia bacteriana **se refiere a una IU recurrente causada por las mismas bacterias originadas en un foco que se encuentra dentro del aparato urinario, como un cálculo infectado o la próstata.** Con frecuencia se usa indistintamente *recaída*. Recaída es un término útil cuando se emplea en el sentido europeo de infecciones consecutivas, independientemente del lapso que media entre ellas. Lamentablemente, los investigadores de los Estados Unidos utilizan a menudo el término con una limitación de 2 semanas (o menos) entre las recidivas, lo cual implica que el riñón es el sitio de persistencia bacteriana. Las reinfecciones urinarias pueden repetirse rápidamente dentro de las 2 semanas con las mismas especies bacterianas que han permanecido en la vagina y la uretra; la recaída es entonces ocasionada por la reinfección a partir del recto y de la vagina hacia la vejiga y no proviene del riñón (Stamey, 1980).

El *tratamiento antimicrobiano profiláctico* es la prevención de las reinfecciones urinarias por la administración de fármacos antimicrobianos. Si el término se usa correctamente en referencia al aparato urinario, puede aceptarse que las bacterias se han eliminado antes de comenzar la profilaxis.

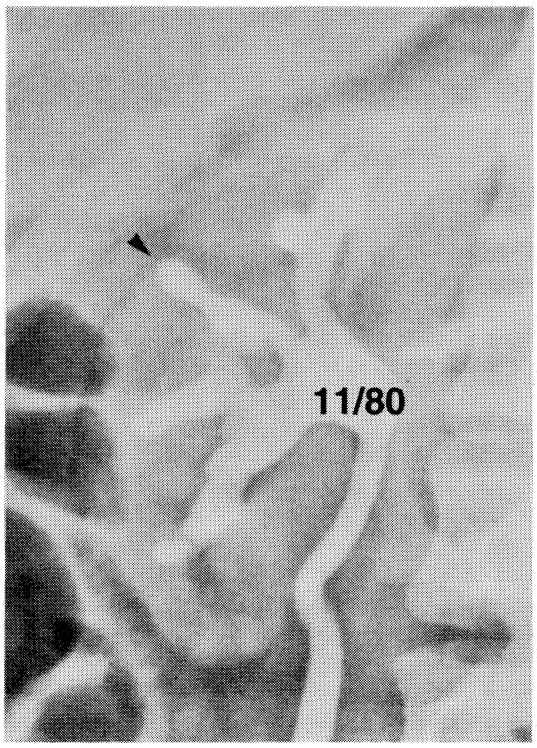


Fig. 14-1. Urografía intravenosa (UIV) que muestra producción de cicatrices focalizadas, gruesas, en el riñón derecho de una paciente de 18 años de edad con antecedentes de muchos episodios recurrentes de fiebre entre los 2 meses y los 2 años de edad. Un cistograma efectuado cuando la paciente tenía 2 años estableció la existencia de un riñón izquierdo atrófico con marcado reflujo hasta el riñón izquierdo y leve reflujo hasta el riñón derecho. Un UIV realizado a los 6 años demostró una atrofia importante del riñón izquierdo. La paciente no tuvo ninguna infección entre los 6 y los 15 años de edad. A los 15 años experimentó varias reinfecciones que desaparecieron con tratamiento profiláctico. Su presión arterial ha permanecido normal y su nivel de creatinina en el suero era de 0,9 mg/dL a los 18 años. Actualmente tiene 21 años y ha suspendido la profilaxis antimicrobiana durante 18 meses, sin presentar infecciones ni colonización del introito con enterobacterias. Obsérvese que todos los cálices están dilatados y que uno de ellos se extiende hasta la cápsula (*punta de flecha*) debido a la atrofia de la corteza suprayacente.

El *tratamiento antimicrobiano supresor* es la supresión de un foco de persistencia bacteriana que no puede ser erradicado. Una dosis baja, por la noche, de un agente antimicrobiano, habitualmente hace que la orina no muestre desarrollo, como en el caso de un cálculo infectado pequeño o de una prostatitis bacteriana por *Escherichia coli*. *Supresor* es también un término útil cuando se previenen los síntomas agudos recurrentes en un paciente de alto riesgo, como el que tiene un cálculo coraliforme infectado grande, en el que el agente antimicrobiano reduce pero no elimina las bacterias en la orina. En todos los casos, recurrir al tratamiento antimicrobiano supresor significa admitir la derrota (a veces por el mejor interés del paciente) en la lucha para manejar IU difíciles.

Las *IU domiciliarias o ambulatorias* ocurren en pacientes que no están hospitalizados o institucionalizados en el momento en que se infectan. **Las infecciones generalmente son causadas por bacterias fecales comunes (p. ej., enterobacterias, *Enterococcus faecalis* o**

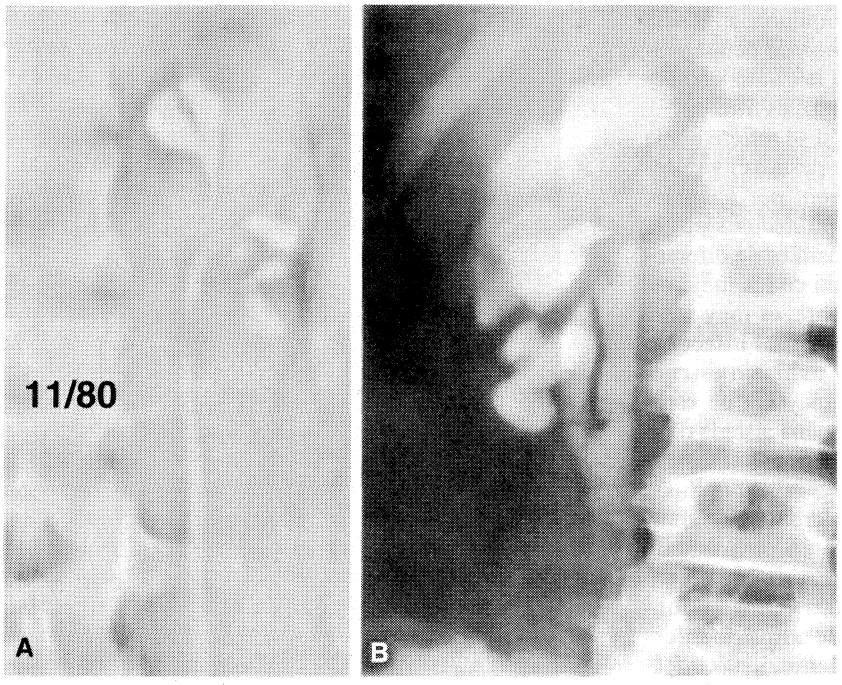


Fig. 14-2. A. UIV del riñón izquierdo contralateral de la misma paciente de la figura 14-1. La atrofia pielonefrítica intensa, causada indudablemente por las infecciones urinarias febriles durante la primera infancia, con reflujo dentro de diferentes segmentos del riñón, ha producido cicatrices corticales irregulares. Se observa cómo todos los cálices se extienden hasta la cápsula, con zonas interpuestas irregulares de corteza. **B.** Atrofia pielonefrítica, sugestiva de atrofia posobstructiva, en una mujer de 20 años de edad con espina bífida, vejiga neurogénica y muchos episodios de fiebre y bacteriuria en la primera infancia. Se observa atrofia uniforme, regular, de la corteza renal, que sugiere el reflujo simultáneo de bacterias virtualmente en todos lss nefronas. Este tipo de atrofia pielonefrítica es poco frecuente, en comparación con la mostrada en **A**, y es característica de la obstrucción con infección superpuesta.

***Staphylococcus epidermidis*) que son sensibles a la mayoría de los antimicrobianos.**

Las *IU nosocomiales o asociadas con la atención de la salud* se producen en pacientes que están hospitalizados o institucionalizados y son causadas por Pseudomonas y otras cepas más resistentes a los antimicrobianos.

CLASIFICACIÓN

Las infecciones urinarias pueden ser divididas en cuatro categorías: 1) infecciones aisladas; 2) infecciones no resueltas; 3) IU recurrentes que son reinfecciones, y 4) infecciones recurrentes que son el resultado de la persistencia bacteriana.

Infecciones aisladas

Las primoinfecciones o las infecciones separadas al menos 6 meses una de otra se producen en el 25 a 30% de las mujeres entre las edades de 30 y 40 años, pero son infrecuentes en los hombres con un aparato urinario normal. Aproximadamente la cuarta parte de estas mujeres experimentan una recurrencia en los años siguientes. Las infecciones aisladas en los pacientes domiciliarios suelen ser sensibles a todos los agentes antimicrobianos.

Bacteriuria no resuelta durante el tratamiento

El término *no resuelta* indica que el tratamiento inicial ha sido inadecuado. La ausencia de desarrollo bacteriano en la orina durante el tratamiento es un requisito previo para la efectividad de éste y para la caracterización del tipo de recidiva. El médico a menudo no reconoce ese problema porque: 1) no se obtienen urocultivos durante el tratamiento, o 2) si se obtienen, los recuentos bacterianos de menos de 10^5/mL se interpretan erróneamente como contaminación. Es claro que, si *cualquiera* de las bacterias que causaron la infección está presente en la orina durante el tratamiento, independientemente de cuán bajo sea su número, los gérmenes no se han erradicado.

Las causas de bacteriuria no resuelta, en orden de importancia decreciente, se muestran en el cuadro 14-1.

La causa más común es que los microorganismos infectantes son resistentes al agente antimicrobiano seleccionado para tratar la infección. Casi invariablemente, el paciente ha recibido tratamiento antimicrobiano poco tiempo atrás, y el tratamiento ha producido microorganismos resistentes entre la flora fecal, que luego infectaron el aparato urinario. Las tetraciclinas, las sulfonamidas y las penicilinas se destacan como productoras de resistencia en las bacterias fecales. Es más, a través de los factores de transferencia de resistencia mediados por plásmidos (factores R), un solo tratamiento con uno de

Cuadro 14-1. *Causas de bacteriuria no resuelta, en orden descendente de importancia*

Resistencia bacteriana al fármaco seleccionado para el tratamiento
Desarrollo de resistencia por bacterias inicialmente sensibles
Bacteriuria causada por dos especies diferentes, con sensibilidades mutuamente exclusivas
Reinfección rápida con especies nuevas, resistentes, durante el tratamiento inicial del microorganismo sensible original
Uremia
Necrosis papilar por abuso de analgésicos
Cálculos coraliformes gigantes en los que la "masa crítica" de bacterias sensibles es demasiado grande como para ser inhibida por el antimicrobiano
Infecciones autoprovocadas o incumplimiento en la toma de los fármacos antimicrobianos (una variante del síndrome de Münchausen)

estos fármacos puede producir bacterias que son simultáneamente resistentes a otros agentes como la ampicilina, cefalosporinas, estreptomicina y cloranfenicol. **Así, un antecedente reciente (≤3 meses) de tratamiento antimicrobiano aumenta la probabilidad de que la flora fecal resistente haya colonizado el introito vaginal y produzca una IU que requiere pruebas de sensibilidad para seleccionar un fármaco capaz de esterilizar la orina.** La nitrofurantoína y las quinolonas no causan resistencia mediada por plásmidos (factores R) y son opciones excelentes para el tratamiento empírico en pacientes que han sido tratados recientemente con los fármacos mencionados.

La segunda causa, pero menos frecuente, es el desarrollo de resistencia en una población previamente sensible de bacterias que infectan el aparato urinario durante el curso del tratamiento de la infección. Esta forma de resistencia aparece aproximadamente en el 5% de los pacientes tratados por IU y es fácil de reconocer en la clínica. Dentro de las 48 a 72 horas de comenzar el tratamiento, una población previamente sensible de 10^5 o más bacterias por mililitro de orina es reemplazada por una población igual de bacterias completamente resistentes de la misma especie a través de la selección de un clon resistente no detectado en las pruebas de sensibilidad originales. Cuando la concentración de antimicrobiano en la orina es insuficiente para destruir a todas las bacterias presentes, emergen las cepas más resistentes. Esto se ve característicamente en pacientes que son medicados con dosis inferiores a las adecuadas o que no cumplen las indicaciones.

Una tercera causa es la presencia de una segunda especie no sospechada, resistente al agente antimicrobiano escogido para tratar al microorganismo infectante predominante. En estas infecciones mixtas, uno de los dos microorganismos predomina sobre el otro y a menudo aparece en las placas de cultivo como un cultivo puro de la especie dominante. El tratamiento del microorganismo dominante desenmascara la presencia de la segunda cepa.

La cuarta causa es la reinfección rápida con una nueva especie resistente antes de completar el tratamiento contra el microorganismo infectante original. Afortunadamente, la mayoría de las reinfecciones, incluso en las mujeres muy susceptibles, no recidivan con rapidez. Sin embargo, una nueva cepa resistente puede reinfectar la vejiga por la existencia de un estado de portador en el introito o desde una fístula enterovesical en tratamiento, dando así la impresión de que la bacteriuria original no se ha resuelto.

La quinta causa de bacteriuria no resuelta es la uremia, en la que la bacteriuria con gérmenes sensibles sigue existiendo porque el riñón enfermo no puede alcanzar concentraciones bactericidas del agente antimicrobiano. Las pruebas biológicas de concentración de antibiótico urinario en estos casos muestra por lo general que el nivel del fármaco se encuentra por debajo de la concentración inhibitoria mínima (CIM) del microorganismo infectante.

La sexta causa es la uremia con necrosis papilar (nefritis *analgésica*). Estos pacientes tienen concentraciones de creatinina en el suero de más de 2 mg/dL, acompañadas por graves defectos en la capacidad de concentración medular; pueden tener bacteriuria mientras están recibiendo un agente antimicrobiano al que el microorganismo es sensible. A veces, el agente antimicrobiano puede ser sustituido por otro que alcance concentraciones urinarias aún más altas, mientras se aconseja al paciente no tomar líquidos en exceso, y la bacteriuria puede resolverse.

La séptima causa corresponde a los raros pacientes con cálculos coraliformes gigantes y que tienen una masa inmensa de bacterias que supera la actividad antimicrobiana de la orina. El fenómeno de *densidad crítica* es bien conocido en las pruebas de sensibilidad, en las que se sabe que incluso las bacterias sensibles no pueden ser inhibidas una vez que alcanzan cierta densidad crítica en la placa de agar. Aunque estos cálculos coraliformes gigantes son raros y los cálculos de menor tamaño no interfieren con la erradicación de la bacteriuria, ésta es la única circunstancia (además de la insuficiencia renal y los pocos pacientes con nefritis analgésica) en la cual las bacterias sensibles pueden seguir causando una bacteriuria no resuelta en presencia de un tratamiento antimicrobiano apropiado.

La última causa de bacteriuria no resuelta tiene lugar en pacientes portadores de variantes del síndrome de Münchausen. Estos pacientes inoculan sus vejigas a escondidas con uropatógenos u omiten tomar su antibiótico oral, aunque afirman enfáticamente que nunca dejan de tomar una dosis. El paciente con síndrome de Münchausen se presenta con una historia clínica pavorosa e invariablemente tiene un sistema colector normal en la urografía intravenosa. Las observaciones bacteriológicas cuidadosas habitualmente indican lo injustificado del cuadro clínico.

Infecciones urinarias recurrentes

El término *infección urinaria recurrente* se aplica tanto a la reinfección que proviene del *exterior* del aparato urinario como a la persistencia bacteriana en un foco *intraurinario*. También es claro que hasta que una IU no se resuelve con el tratamiento antimicrobiano apropiado, el tipo de recurrencia –reinfección bacteriana o persistencia bacteriana– no puede distinguirse.

Reinfecciones

Más del 95% de todas las infecciones recurrentes en las mujeres son reinfecciones urinarias. Las reinfecciones en los hombres son raras, a menos que se asocien con una anomalía subyacente del aparato urinario. Las fístulas vesicointestinales y vesicovaginales son causas raras, pero quirúrgicamente corregibles, de reinfecciones.

Persistencia bacteriana

Una vez resuelta la bacteriuria (es decir, la orina no muestra desarrollo durante varios días después de que se ha suspendido la administración del agente antimicrobia-

Cuadro 14-2. *Trastornos urológicos corregibles que causan persistencia bacteriana*

Cálculos de infección
Prostatitis bacteriana crónica
Riñones atróficos infectados unilaterales
Duplicación del uréter y uréter ectópico
Cuerpos extraños
Divertículos uretrales y glándulas periuretrales infectadas
Riñón en esponja medular unilateral
Muñones ureterales infectados, sin reflujo, de aspecto normal, después de la nefrectomía
Quistes del uraco infectados
Quistes comunicantes infectados de los cálices renales
Necrosis papilar
Absceso perivesical con fístula a la vejiga

no), la recidiva con el mismo microorganismo puede originarse a partir de un sitio localizado *dentro* del aparato urinario que queda aislado de las concentraciones urinarias altas del agente antimicrobiano. En el cuadro 14-2 se enumeran las doce anomalías urológicas corregibles que hacen que la bacteria persista dentro del aparato urinario entre los episodios de bacteriuria recurrente. La relación de estas anomalías con la persistencia bacteriana, así como la documentación de que la resección quirúrgica elimina la infección como fuente de bacteriuria recurrente, se presenta en detalle en otro sitio (Stamey, 1980). Una vez que el urológo determina que la causa de la bacteriuria recurrente del paciente es la persistencia bacteriana, el cuadro 14-2 debe usarse como una lista de control de las causas conocidas corregibles. Algunas de las causas son sutiles y muchas requieren la ubicación cistoscópica de la infección con catéteres ureterales para definir en forma precisa el foco de persistencia bacteriana.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Las IU son responsables de más de 7 millones de consultas médicas y hace necesaria o implica más de 1 millón de internaciones hospitalarias anuales en los Estados Unidos (Patton y col., 1991; Hooton y Stamm, 1997). **Las IU son más frecuentes en las mujeres que en los hombres, excepto en el período neonatal. Representan el 1,2% de todas las consultas por parte de las mujeres y el 0,6% de todas las consultas por parte de los hombres** (Schappert, 1999).

La prevalencia global de la bacteriuria se ha estimado en un 3,5%; la prevalencia generalmente aumenta con la edad en una tendencia lineal (Evans y col., 1978). **Los estudios de screening en busca de bacteriuria han demostrado que aproximadamente el 1% de las niñas en edad escolar (de 5 a 14 años de edad) tienen bacteriuria** (Kunin y col., 1962) **y que esta cifra aumenta aproximadamente a un 4% al alcanzar la madurez y luego sigue incrementándose a razón de 1 a 2% por década de edad** (fig. 14-3). La IU sintomática afecta al 30% de las mujeres entre 20 y 40 años de edad, prevalencia 30 veces superior que la observada en los hombres. **Sin embargo, a medida que aumenta la edad, la proporción de mujeres a hombres con bacteriuria disminuye progresivamente.** Por lo menos el 20% de las mujeres y el 10% de los hombres de más de 65 años tienen bacteriuria (Boscia y Kaye, 1987).

La prevalencia de bacteriuria también aumenta con la institucionalización u hospitalización y las enfermedades coexistentes (Sourander, 1966). En un estudio realizado en mujeres y hombres de más de 68 años, Boscia y col. (1987) encontraron que el 24% de los residentes en institutos geriátricos con deterioro funcional tenían bacteriuria, en comparación con el 12% de los sujetos sanos que residían en sus domicilios (Boscia y col., 1986). Las IU representan aproximadamente el 38% de los 2 millones de infecciones nosocomiales que se registran cada año (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 1989; Sedor y Muiholland, 1999). Más del 80% de las IU nosocomiales son causadas por la presencia de una sonda uretral permanente (Sedor y Muiholland, 1999). El impacto financiero de las IU supera los

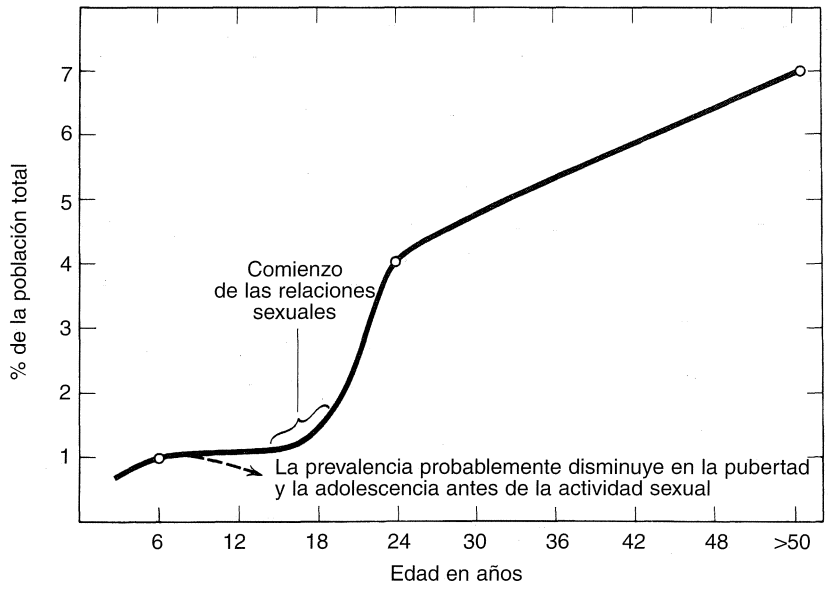


Fig. 14-3. Prevalencia de bacteriuria en mujeres en relación con la edad. (De Stamey TA: The Prevention of Recurrent Urinary Infections. Nueva York, Science and Medicine, 1973.)

mil millones de dólares solamente en los Estados Unidos (Rosenberg, 1999); se ha estimado que el costo anual de las IU nosocomiales varía entre 424.000.000 y 451.000.000 de dólares (Jarvis, 1996).

El hecho de que la bacteriuria sea sintomática o asintomática no siempre es una diferencia importante para el pronóstico. Los investigadores que han seguido pacientes a través de infecciones sintomáticas y asintomáticas encontraron que muchos de los que tienen infecciones asintomáticas se hacen sintomáticos en algún momento, y muchos de los que experimentan infecciones sintomáticas se vuelven asintomáticos con el paso del tiempo. Cuando Mabeck (1972) siguió 23 mujeres no embarazadas y no tratadas con cistitis sintomática aguda, 21 dejaron de tener síntomas después de 4 semanas, pero antes de que la infección hubiera desaparecido. A la inversa, cuando se siguieron 12 mujeres embarazadas con bacteriuria no tratada asintomática, 7 de las 12 tuvieron síntomas en algún momento después del diagnóstico (McFadyen y col., 1973).

Es probable que un paciente que ha tenido una infección una vez desarrolle infecciones posteriores. Muchos adultos han tenido IU cuando niños, lo cual subraya la importancia de los factores genéticos en las IU (Gillenwater y col., 1979). Se sabe poco acerca de la historia natural de la bacteriuria no tratada en las mujeres porque la mayoría reciben tratamiento cuando se las diagnostica, pero se han hecho algunos estudios en los que el tratamiento con antimicrobianos se comparó con placebo. Estos estudios demostraron que el 57 al 80% de las mujeres bacteriúricas que no se trataron o se trataron con placebo erradicaron espontáneamente sus infecciones (Mabeck, 1972; Guttmann, 1973). Mabeck (1972) observó que 8 de 53 mujeres bacteriúricas asignadas a placebo necesitaron tratamiento con un antimicrobiano a causa de sus síntomas, pero 32 de las 45 mujeres restantes curaron sin tratamiento dentro de un período de un mes, y 43 de las 45 habían erradicado espontáneamente su bacteriuria dentro de los 5 meses; solo 2 mujeres tenían bacteriuria persistente. De las mujeres que eliminaron su infección, 10 se reinfectaron y otras 10 tuvieron recidivas con el mismo microorganismo después de un año. Es decir, el 46% de las mujeres no tratadas eran bacteriúricas al cabo de un año.

Cuando se siguieron mujeres con bacteriuria recurrente después del tratamiento, aproximadamente la sexta parte (37 de 219) tenía un índice de recidiva muy alta (2,6 infecciones por año), en tanto que las mujeres restantes presentaron un índice de recidiva de solo 0,32 por año (Mabeck, 1972). Una diferencia similar se registró en un estudio prospectivo en que solo el 28,6% de 60 mujeres que experimentaron su primera IU sintomática tuvieron infecciones recurrentes durante los primeros 18 meses de observación, en contraste con las recidivas en el 82,5% de 106 mujeres que habían experimentado IU anteriores (Harrison y col., 1974). **Otros investigadores también encontraron que la probabilidad de IU recurrentes aumenta con el número de infecciones previas y disminuye en relación inversa al tiempo transcurrido entre la primera y la segunda infección** (Mabeck, 1972). **De estas infecciones recurrentes, entre el 71 y el 73% son causadas por una reinfección con microorganismos diferentes, en lugar de ser recidivas con el mismo microorganismo** (Mabeck, 1972; Guttmann, 1973).

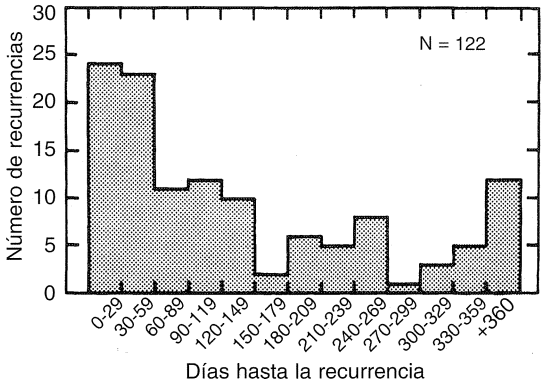


Fig. 14-4. Días entre infecciones urinarias recurrentes, agrupados en intervalos de 30 días. (De Kraft JK, Stamey TA: Natural history of symptomatic recurrent bacteriuria in women. Medicine 1977; 56:55.)

Las mujeres con reinfecciones frecuentes tienen un índice de 0,13 a 0,22 IU por mes (1,6 a 2,6 infecciones por año) cuando las infecciones se tratan con antimicrobianos (Mabeck, 1972; Guttmann, 1973; Kraft y Stamey, 1977). **La mayoría de las reinfecciones apareció después de 2 semanas** (Harrison y col., 1974) **y en el curso de 5 meses** (Mabeck, 1972), **y la mayoría apareció al comienzo de este intervalo** (Kraft y Stamey, 1977) (fig. 14-4). **Las tasas de reinfección fueron independientes de la disfunción vesical, de los cambios radiológicos de pielonefritis crónica y del RVU** (Guttmann, 1973). Las reinfecciones no se producen uniformemente con el tiempo. En la serie de Stanford, se estudiaron durante un promedio de 3 años, 23 mujeres con infecciones recurrentes frecuentes por medio de urocultivos mensuales mientras estaban asintomáticas y mediante cultivos inmediatos cuando tenían síntomas de cistitis. El 34% de las infecciones fueron seguidas por intervalos libres de infección de 6 meses al menos (promedio, 12,8 meses), y en 22 de las 23 mujeres se observaron estos intervalos (fig. 14-5). Sin embargo, incluso esos intervalos largos fueron seguidos por infecciones adicionales (Kraft y Stamey, 1977). De la misma manera, Mabeck (1972) comprobó que algunas mujeres que tenían reinfecciones frecuentes mostraron pausas imprevisibles en su recidivas, lo cual constituye otra evidencia de que las reinfecciones pueden ocurrir en brotes.

Cuando los datos de Stanford (Kraft y Stamey, 1977) de IU recurrentes en mujeres muy susceptibles se analizan examinando las series de infecciones separadas por remisiones de 6 meses como mínimo, el 69% de las series contiene solo una infección (fig. 14-6). Después de esta primera serie, las restantes muestran una tasa de 33% de remisión, lo cual significa que una paciente que experimenta dos o más infecciones en el lapso de 6 meses tiene una probabilidad de solo el 33% de permanecer libre de infección durante los próximos 6 meses. Por consiguiente, **si la profilaxis antimicrobiana se inicia después de la segunda infección o de cualquier infección posterior dentro de una serie; cerca de un tercio de**

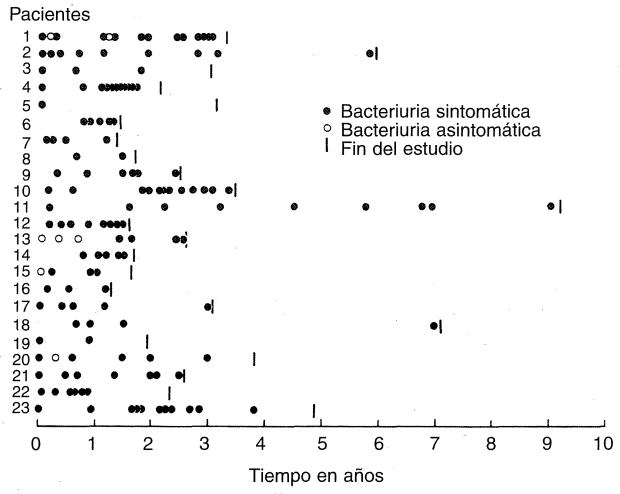


Fig. 14-5. Episodios de infecciones urinarias en 23 mujeres con bacteriuria recurrente frecuente. (De Kraft JK, Stamey TA: The natural history of symptomatic recurrent bacteriuria in women. Medicine 1977;56:55.)

las mujeres serán tratadas innecesariamente. Los dos tercios restantes de las mujeres todavía están en riesgo de sufrir más infecciones.

Si un paciente no recibe ningún tratamiento, si recibe tratamiento antimicrobiano a corto plazo, a largo plazo o profiláctico, el riesgo de bacteriuria recurrente sigue siendo el mismo; el tratamiento antimicrobiano solo parece alterar el tiempo que transcurre hasta la recidiva. Asscher y col. (1973) encontraron que hubo reinfecciones en 17 pacientes (34%) tratadas durante 7 días con nitrofurantoína y en 13 pacientes (29%) que recibieron placebo durante un seguimiento de 3 a 5 años. Mabeck (1972) halló que el 46% (20 de 43) de los pacientes no tratados tenían infecciones recurrentes a los 12 meses, en comparación con el 40% de los pacientes tratados que experimentaron recidivas. Ambos estudios sugieren que hay poca diferencia si una IU se cura con un antimicrobiano o si se la deja curar espontáneamente: la susceptibilidad a la recidiva permanece igual. Es más, en los pacientes con IU frecuentes que toman agentes antimicrobianos profilácticos durante períodos prolongados (≥ 6 meses) se pueden reducir las infecciones durante el tiempo que dura la profilaxis, pero la tasa de reinfección vuelve a los niveles pretratamiento después de suspender la profilaxis (Stamm y col., 1980a; Vosti, 1975). Por consiguiente, incluso las interrupciones prolongadas en el patrón de recidivas no parecen alterar la susceptibilidad básica del paciente a las infecciones.

No se conocen por completo los efectos a largo plazo de las IU recurrentes no complicadas, pero hasta ahora no se ha establecido ninguna asociación entre la infección recurrente y la formación de cicatrices renales, hipertensión o uremia renal progresiva (Asscher y col., 1973; Freedman, 1975). En efecto, un investigador no pudo hallar ni un solo caso de pielonefritis crónica no obstructiva inequívoca en 22 pacientes en los que la pielonefritis crónica fue la causa de insuficiencia renal terminal (Schechter y col., 1971). Datos similares fueron publcados por Huland y Busch (1982).

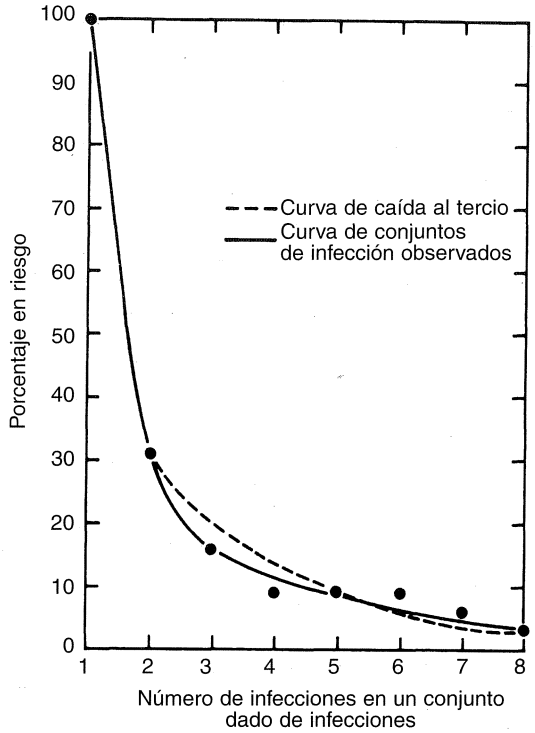


Fig. 14-6. Conjuntos de infecciones urinarias en función de la fracción de mujeres que siguen en riesgo de infección recurrente. Después de dos o más infecciones dentro de un conjunto, existe una probabilidad de dos tercios de que ocurra otra infección durante los próximos 6 meses. Un conjunto se define como cualquier infección o grupo de infecciones precedidos y seguidos por 6 meses de remisión. (De Kraft JK, Stamey TA: The natural history of symptomatic recurrent bacteriuria in women. Medicine 1977; 56:55.)

Aunque el tratamiento y la profilaxis antimicrobianos a corto plazo no parecen afectar el curso de las IU recurrentes, el embarazo altera este curso. **En las mujeres embarazadas, la prevalencia y la tasa de infección recurrente son las mismas, pero su bacteriuria progresa a la pielonefritis clínica aguda con más frecuencia que en las mujeres no embarazadas.** Esta variación en la evolución de las infecciones recurrentes en las mujeres se comenta más adelante en la sección sobre IU en el embarazo.

PATOGENIA

Las IU son el resultado de interacciones entre un uropatógeno y el huésped. El aumento de la virulencia bacteriana parece ser necesaria para superar la fuerte resistencia del huésped y, recíprocamente, las bacterias con características de virulencia mínimas pueden infectar a pacientes que están significativamente comprometidos.

Vías de Infección

Vía ascendente

La mayoría de las bacterias ingresan en el aparato urinario a partir del reservorio fecal por vía ascen-

dente a través de la uretra hasta la vejiga. Esta vía adquiere mayor importancia en los individuos con contaminación fecal importante del periné, en mujeres que usan agentes espermicidas (Hooton y col., 1989) y en pacientes con catéteres intermitentes o permanentes.

Aunque la cistitis queda limitada con frecuencia a la vejiga, aproximadamente en el 50% de los casos hay extensión de la infección hacia el aparato urinario superior (Stamey, 1980). **El peso de la evidencia clínica y experimental sugiere fuertemente que la mayoría de los episodios de pielonefritis son causados por el ascenso retrógrado de bacterias desde la vejiga a través del uréter hasta la pelvis y el parénquima renales. El reflujo de orina no es necesario para que se produzcan infecciones ascendentes, pero el edema asociado con la cistitis puede causar los cambios suficientes en la unión ureterovesical como para permitir el reflujo.** Una vez que las bacterias se introducen en el uréter, pueden ascender por sí mismas hasta el riñón. **Este ascenso, sin embargo, es facilitado en gran medida si las bacterias tienen adhesinas especiales (es decir, pili P; véase más adelante) o si cualquier proceso interfiere con la función peristáltica ureteral normal.** Las bacterias gramnegativas y sus endotoxinas, así como el embarazo y la obstrucción ureteral, ejercen un marcado efecto antiperistáltico.

Una vez que las bacterias alcanzan la pelvis renal, pueden entrar en el parénquima por medio de los conductos colectores presentes en los extremos de las papilas y luego ascender por los túbulos colectores. Este proceso es acelerado y exacerbado por el aumento de la presión de la pelvis renal como consecuencia de una obstrucción ureteral o RVU, particularmente cuando se asocia con reflujo intrarrenal.

Vía hematógena

La infección del riñón por vía hematógena es rara en los individuos normales. Sin embargo, **en ocasiones el riñón se infecta secundariamente en los pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* proveniente de localizaciones orales o con fungemia por *Candida*.** Los datos experimentales indican que la infección aumenta cuando el riñón está obstruido (Smellie y col., 1975).

Vía linfática

La diseminación directa de bacterias desde los órganos adyacentes a través de los linfáticos puede ocurrir en circunstancias raras, como una infección intestinal grave o un absceso retroperitoneal. Hay poca evidencia de que la vía linfática tenga un papel importante en la mayor parte de las IU.

Patógenos urinarios

La mayoría de las IU son causadas por anaerobios facultativos que pueden desarrollarse en condiciones de anaerobiosis o aerobiosis y habitualmente provienen de la flora intestinal. Los uropatógenos como *S. epidermidis* y *Candida albicans* proceden de la flora vaginal o de la piel del periné.

E. coli* es la causa más común de IU, ya que provoca el 85% de las infecciones adquiridas en la comunidad y el 50% de las infecciones hospitalarias. Otras enterobacterias gramnegativas, como** *Proteus* y *Klebsiella*, y los grampositivos *E. faecalis* y *Staphylococcus saprophyticus* son responsables de la mayoría del resto de las infecciones adquiridas en la comunidad (Hooton, 1999). La infecciones complicadas o las **infecciones nosocomiales frecuentemente son causadas por *E. coli* y *E. faecalis (Hall LM y col., 1992), **así como por *Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Pseudomonas aeruginosa, Providencia* y *S. epidermidis*** (Kennedy y col., 1965).

Los pacientes con diabetes tienen más probabilidades de sufrir infecciones urinarias causadas por *Klebsiella*, estreptococos grupo B, *Aerococcus* y *Candida* no *albicans*. *Klebsiella* y el estreptococo grupo B son dos a tres veces más frecuentes en los pacientes con diabetes que en quienes no la padecen.

Microorganismos menos frecuentes, como *Gardnerella vaginalis,* especies de *Mycoplasma* y *Ureaplasma urealyticum*, pueden infectar a pacientes con catéteres temporarios o permanentes (Josephson y col., 1988).

La prevalencia de los microorganismos infectantes es influida por la edad del paciente. Por ejemplo, *S. saprophyticus* se reconoce actualmente como la causa del 10% de las IU inferiores sintomáticas en las mujeres jóvenes, sexualmente activas (Latham y col., 1983), en tanto que es raro que cause infección en los varones y ancianos. Se ha informado una variación estacional con un pico hacia el fin del verano y comienzos del otoño (Hovelius y Mardh, 1984; Hedman y Ringertz, 1991).

Microorganismos con requerimientos especiales de cultivo

Anaerobios en el aparato urinario

Aunque se han documentado infecciones urinarias sintomáticas por anaerobios, éstas son raras. La uretra distal, el periné y la vagina normalmente están colonizados por anaerobios. Aunque del 1 al 10% de las muestras de orina evacuada son positivas para microorganismos anaerobios (Finegold, 1977), es mucho más raro encontrarlos en los aspirados suprapúbicos (Gorbach y Bartlett, 1974). Las IU clínicamente sintomáticas en las que solo se recuperan microorganismos anaerobios en el cultivo son poco comunes, pero éstos deben sospecharse cuando un paciente con síntomas irritativos de la vejiga tiene cocos o bacilos gramnegativos en el examen microscópico de la orina centrifugada (obtenida por cateterismo, por aspiración suprapúbica o por recolección del chorro medio de la micción), y en los cultivos aerobios cuantitativos no hay desarrollo de microorganismos (Ribot y col., 1981).

Los microorganismos anaerobios se encuentran con frecuencia en las infecciones supuradas del aparato genitourinario. En un estudio de infecciones genitourinarias

supurativas en hombres, el 88% de los abscesos escrotales, prostáticos y perirrenales tenían anaerobios entre los microorganismos infectantes (Bartlett y Gorbach, 1981). Los microorganismos hallados habitualmente son especies de *Bacteroides*, como *Bacteroides fragilis*, especies de *Fusobacterium*, cocos anaerobios y *Clostridium perfringens* (Finegold, 1977). El desarrollo de clostridios puede asociarse con cistitis enfisematosa (Bromberg y col., 1982).

Mycobacterium tuberculosis *y otras micobacterias atípicas*

Mycobacterium tuberculosis y otras micobacterias atípicas pueden encontrarse cuando se solicitan cultivos para bacterias ácido-alcohol resistentes; estas bacterias no se desarrollan bajo las condiciones de aerobiosis de rutina y pueden encontrarse durante la evaluación de una piuria estéril. Se ha subrayado que la mera presencia de micobacterias puede no indicar infección tisular. Por consiguiente, antes de instituir tratamiento deben tenerse en cuenta factores como los síntomas, las evidencias endoscópica o radiológicas de infección, un sedimento de orina anormal, la ausencia de otros patógenos, la demostración repetida del microorganismo y la presencia de granulomas (Brooker y Aufderheide, 1980; Thomas E y col., 1980). (*M. tuberculosis* se considera en el capítulo 24, Fisiopatología y clasificación de la disfunción miccional.)

Chlamydia

Las clamidias no se desarrollan por lo general en los cultivos aerobios, pero han sido implicadas en las infecciones genitourinarias (su papel en el aparato urinario se describe en el capítulo 17, Enfermedades de transmisión sexual: enfermedades clásicas).

Factores de virulencia bacteriana

Debido a que el intestino es el reservorio de *E. coli* para las IU, así como para la infección en otras localizaciones extraintestinales, los microbiólogos se han interesado durante mucho tiempo en saber si ciertas cepas tienen una ventaja patogénica (uropatogenicidad o nefropatogenicidad) sobre otras para causar enfermedad. **En general, actualmente se considera que las bacterias uropatógenas de la flora fecal son seleccionadas por la presencia de factores de virulencia que les permiten adherirse y colonizar el periné y la uretra y migrar al aparato urinario** (Schaeffer AJ y col., 1981; Yamamoto y col., 1997). Posteriormente, otros factores de virulencia tienen un papel en la persistencia y diseminación de la infección a pesar de las defensas del huésped. Éstos comprenden toxinas como la hemolisina y el factor de necrosis citotóxico, aerobactina siderófora, cápsulas, lipopolisacárido (LPS) y diversas organelas adherentes (Johnson, 1991). La hemolisina se encuentra en un porcentaje sustancial de cepas de *E. coli* que causan IU. McGeachie (1966) comprobó hemólisis en el 29% de 534 cepas aisladas de orina emitida. Minshew y col. (1978) informaron que el 49% de sus cepas provenientes del aparato urinario producían hemólisis, en contraste con 1 de 20 cepas (5%) aisladas de la flora entérica normal. Aunque la virulencia potencial que la hemólisis imparte a algunas cepas de *E. coli* es desconocida, Fried y col. (1971) demostraron que una *E. coli* hemolítica (06:H31) normalmente causaba pielonefritis en los riñones de ratones y ratas, en tanto que una mutante no hemolítica de la misma *E. coli* no tenía esa propiedad.

Las cepas de *E. coli* elaboran antígenos de envoltura o capsulares de polisacáridos ácidos llamadas *antígenos K*. Cada cepa de *E. coli* está asociada con antígenos K específicos, que incluyen a los vinculados con la pielonefritis. Varios estudios experimentales de IU en ratones, demostraron bastante claramente que las cepas de *E. coli* que elaboran antígenos K específicos tienen una llamativa propensión a causar pielonefritis, en contraste con otras cepas que no elaboran ningún antígeno K o elaboran antígenos K de otros serotipos. Estas observaciones sugieren en conjunto que los antígenos K específicos dotan a las cepas de *E. coli* de un mayor poder patógeno. Algunos estudios indican que el grado de virulencia de esa cepa no solo es determinado por la mera presencia de antígeno K, sino también por la cantidad de antígeno de K sintetizado por una cepa determinada de *E. coli* (Kaijser y col., 1977).

Achtman y col. (1983) identificaron seis clones bacterianos muy diseminados entre varios serotipos frecuentes de aislamientos de *E. coli* K_1 provenientes de varios centros de Europa y los Estados Unidos, lo cual implica la descendencia lineal de cada clon a partir de una célula progenitora. Usando la migración electroforética de las principales proteínas de la membrana externa como marcadores clonales, estos autores propusieron que los serogrupos O, la producción de hemolisina y colicina, el contenido de plásmidos y las propiedades metabólicas (bioquímicas) son todas características independientes, conservadas, de un número limitado de grupos clonales de *E. coli* K_1. Es interesante destacar que, dentro de los aislamientos K_1, ninguna de estas otras propiedades se correlaciona con la virulencia bacteriana.

Adherencia y colonización bacterianas

Debido a la gran cantidad de artículos publicados a principios de la década de 1970 sobre la adherencia bacteriana a las superficies mucosas en las enfermedades de los tractos intestinal, respiratorio y faríngeo, los investigadores empezaron a estudiar el papel de la adherencia bacteriana en las IU. Los pasajes siguientes están modificados, con autorización, de A. J. Schaeffer (1989).

Adhesinas bacterianas

Numerosos estudios han demostrado que las bacterias se adhieren selectivamente a las superficies mucosas y que el grado de adherencia es un proceso crítico en la colonización y la infección (Savage, 1972; Smith H, 1977; Ofek y Beachey, 1980). **Las adhesinas presentes en la superficie bacteriana determinan la especificidad de tejido de las bacterias infectantes y**

pueden modular la respuesta celular del huésped a la infección. Las estructuras de la célula bacteriana que parecen ser las más importantes para la unión de las bacterias a las células epiteliales son unos apéndices proteicos largos, filamentosos, llamados *pili* o *fimbrias* (fig. 14-7) (Brinton, 1959). Una célula típica con fimbrias puede contener entre 100 y 400 pili (Brinton, 1965; Duguid y col., 1966). Estas estructuras supramoleculares habitualmente tienen 5 a 10 nm de diámetro y hasta 2 μm de longitud y parecen estar compuestas principalmente por subunidades conocidas como *pilina,* que presentan una masa molecular de 17 a 27 kD según el tipo de pili (Klemm, 1985). *E. coli* produce varios tipos antigénica y funcionalmente diferentes de pili en la misma célula; otras cepas pueden producir un solo tipo, y en algunas cepas no se encuentran pili.

Los pili se definen funcionalmente según su capacidad de causar hemaglutinación (HA) de tipos específicos de eritrocitos.

Pili sensibles a manosa (tipo 1)

Los pili tipo 1 de *E. coli* median la HA de eritrocitos de cobayo (Duguid y col., 1979). La reacción se desencadena por el agregado de manosa, y por ese motivo se denomina *hemaglutinación sensible a la manosa* (MSHA) (Duguid y col., 1966; Old, 1972). **Los pili tipo 1 se encuentran en la mayoría de las cepas uropatógenas de *E. coli* y en muchas no patógenas.**

El papel de los pili tipo 1 como factor de virulencia en las IU ha sido bien establecido. Esta evidencia fue obtenida: **1) a partir del hecho de que las bacterias aisladas de la orina de pacientes con IU expresan adhesinas sensibles a manosa (MS)** (Ljungh y Wadstrom, 1983), **2) de los estudios en modelos animales** (Fader y Davis, 1982; Hagberg y col., 1983a, 1983b; Iwahi y col., 1983; Hultgren y col., 1985) **en los que la inoculación de microorganismos con pili tipo 1 en la vejiga produce significativamente más colonización del aparato urinario que la inoculación de microorganismos sin pili y 3) de la observación que los anticuerpos antipili tipo 1 y el metil-α-D-manopiranósido protegen a los ratones de las IU experimentales** (Aronson y col., 1979; Hultgren y col., 1985). Estudios recientes han demostrado que las interacciones entre Fim H, la adhesina presente en el extremo de los pili tipo 1, y los receptores expresados en la superficie luminal del epitelio de la vejiga son críticos para determinar que muchas cepas de *E. coli* uropatógena colonicen la vejiga y causen enfermedad (Connell y col., 1996; Langermann y col., 1997; Thankavel y col., 1997; Mulvey y col., 1998).

La superficie luminal de la vejiga está tapizada por células en forma de sombrilla, que tienen depositada en su superficie apical una disposición casi cristalina de complejos hexagonales compuestos por cuatro proteínas integrales de membrana conocidas como *uroplaquinas* (Sun, 1996). Ensayos in vitro han demostrado que dos de las uroplaquinas, UPIa y UPIb, pueden unirse específicamente a *E. coli* que expresa pili tipo 1 (Wu y col., 1996). La unión es inhibida por el análogo soluble del receptor Fim H y la D-manosa.

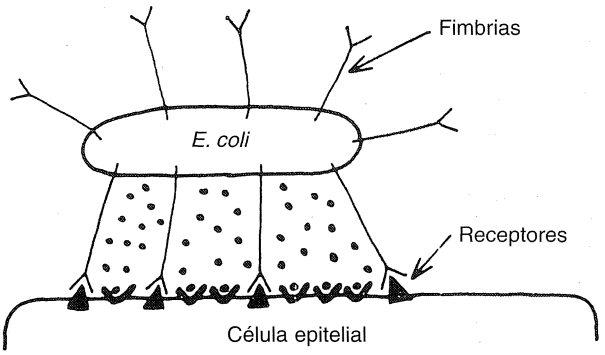


Fig. 14-7. Adherencia bacteriana. Las adhesinas presentes en los pili (fimbrias) median la unión a los receptores específicos de las células epiteliales.

La capacidad de los pili tipo 1 para medíar la unión a las uroplaquinas in vivo se ha investigado utilizando un modelo de cistitis en ratones y técnicas microscópicas (Malaviya y Abraham, 1998). Poco después de la inoculación, puede encontrarse una enorme cantidad de bacterias adheridas a la superficie urotelial por microscopia electrónica (Mulvey y col., 1998) (fig. 14-8). Las bacterias se adhieren tanto en forma individual como en colonias grandes, similares a películas biológicas. La microscopia electrónica reveló que los pili tipo 1 que contienen Fim H pueden interactuar directamente con las uroplaquinas.

Pili resistentes a manosa (P)

Los pili P se unen a la fracción porción α-D-galactopiranosil-(l-4)-β-D-galactopiranósido presente en las globoseries de glucolípidos (Kallenius y col., 1980; Leffler y Svanborg-Eden, 1980), **que se encuentra en los antígenos del grupo sanguíneo P y en el uroepite-**

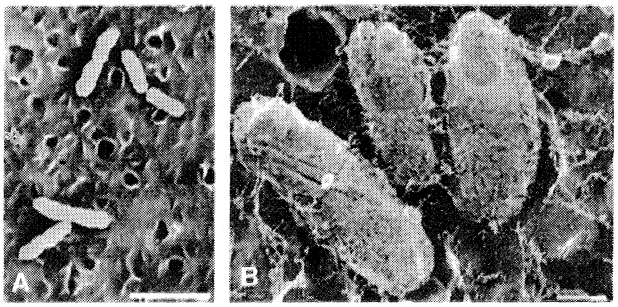


Fig. 14-8. Unión bacteriana tipo 1, mediada por pili, al epitelio vesical. Después de la inoculación de ratones C57BLy6 con *Escherichia coli* provista de pili tipo 1, pueden encontrarse numerosas bacterias (en amarillo) unidas a la superficie luminal de la vejiga (en azul) por microscopía electrónica (ME) (**A**) y ME de alta resolución de cortes profundos por liofilización (**B**). La unión bacteriana tipo 1 mediada por pili se puso de manifiesto mediante la técnica de alta resolución. El aspecto cribado de la superficie de la vejiga es atribuible a la presencia de placas de uroplaquina (≈ 0,5 μm de diámetro). ([*Barras* = 3 μm (**A**) y 0,5 μm (**B**).] De Mulvey MA, Schilling JD, Martínez JJ, Hultgren SJ: Bad bugs and beleaguered bladders: Interplay between uropathogenic *Escherichia coli* and innate host defenses. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:8829-8835.)

lio (Svenson y col., 1983). **Los pili P, presentes en la mayoría de las cepas pielonefritogénicas de *E. coli* capaces de causar pielonefritis producen HA de eritrocitos humanos que no es alterada por la manosa y se denomina en consecuencia hemaglutinación resistente a manosa (MRHA)** (Kallenius y Mollby, 1979). Los antisueros policlonales dirigidos contra los pili P muestran reactividad cruzada considerable con los pili tipo 1, lo cual sugiere que estas estructuras están morfológica y antigénicamente relacionadas (De Ree y col., 1985). La relación también se refleja a nivel genético, ya que las secuencias de nucleótidos de los genes de la pilina P y de la pilina tipo 1 comparten una homología importante (Baga y col., 1984). Las adhesinas MRHA de la *E. coli* uropatógena que no muestran la especificidad de unión a digalactósidos han sido denominadas provisionalmente *adhesinas X* (Vaisanen y col., 1981). En algunas cepas de *E. coli*, la HA es producida por adhesinas que no pertenecen a pili o por hemaglutininas (Duguid y col., 1979).

Svanborg-Eden y col. (1976) fueron los primeros en informar una correlación entre la adherencia bacteriana y la gravedad de las IU. Estos autores demostraron que cepas de *E. coli* provenientes de niñas con pielonefritis aguda tenían alta capacidad adherente, en tanto que las cepas de niñas con bacteriuria asintomática o heces normales tenían adherencia bacteriana baja. Entre el 70 y el 80% de las cepas capaces de provocar pielonefritis tenían capacidad de adherencia, pero solo el 10% de los aislamientos fecales eran adherentes. **Cuando se examinaron 97 niños con IU y 82 controles sanos en busca de *E. coli* que poseyeran pili P, los pili se encontraron en el 91% de las cepas urinarias que causaban pielonefritis, en el 19% de las cepas que causaban cistitis y en el 14% de las cepas que causaban bacteriuria asintomática, pero solo en el 7% de los aislamientos fecales de los niños sanos** (Kallenius y col., 1981).

Aunque la asociación entre MRHA y la especificidad digalactósido P con la *E. coli* que causa pielonefritis en los niños es mayor que la asociación de cualquier otra característica bacteriana definida en el laboratorio, las anomalías renales en lo que se refiere a formación de cicatrices y el grado de reflujo no son de magnitud (Vaisanen y col., 1981). **Esta observación es confirmada por el hallazgo de Lomberg y col. (1983) de que en las niñas la pielonefritis recurrente con reflujo macroscópico (en la que ocurre históricamente la mayor parte de la formación de cicatrices) está escasamente asociada con cepas de *E. coli* con pili P. Por ende, los pili P en la pielonefritis aguda serían importantes principalmente en los niños con poco o ningún reflujo.**

Variación de fase de los pili bacterianos in vivo

La primeras evidencias del papel de los pili tipo 1 y los pili P en la adherencia in vivo en las IU humanas fueron contradictorias. Ljungh y Wadstrom (1983) demostraron por microscopia electrónica que los pili estaban presentes en *E. coli* en la orina de 31 pacientes sobre un total de 37. A la inversa, Ofek y col. (1981) no hallaron adhesinas MS en 22 de 24 aislamientos de orina de pacientes con catéteres permanentes, y Harber y col. (1982) observaron que 19 de 20 muestras de pacientes con IU agudas estaban desprovistas de pili y no adquirían propiedades de adherencia hasta que se subcultivaban en caldo. **La evaluación de la producción de pili por parte de los aislamientos clínicos de *E. coli* demuestra que las condiciones de desarrollo del medio ambiente pueden producir cambios rápidos en la expresión de los pilis** (Duguid y col., 1966; Goransson y Uhlin, 1984; Hultgren y col., 1986), **por lo cual las células cambian de una a otra entre fases con pili y sin pili** (Eisenstein, 1981). **Este proceso se llama *variación de fase* y tiene obvias implicancias biológicas y clínicas.** Por ejemplo, la presencia de pili tipo 1 puede ser ventajosa para la adhesión y la colonización de la mucosa de la vejiga por las bacterias, pero desventajosa porque los pili estimulan la fagocitosis y la muerte por los neutrófilos (Silverblatt y col., 1979).

La evidencia obtenida en un modelo animal de IU ascendentes y de estudios de cepas de diferentes sitios en pacientes con IU proporcionan pruebas preliminares de que la variación de fase puede ocurrir in vivo, durante las IU producidas por *E. coli*. Se introdujeron en su fase de pili *E. coli* capaces de variación de fase en la vejiga de ratones. Luego, las bacterias recuperadas de la vejiga y la orina a las 24 o más horas o más después de la inoculación se examinaron en busca de pili. Todos los animales tenían colonización de la vejiga, y el 78% de las bacterias recuperadas mostraron pili tipo 1. El nivel bacteriológico de la orina difirió a menudo del de la vejiga. La orina era estéril en el 59% de los animales con colonización de la vejiga, y las bacterias recuperadas de la orina a menudo no poseían pili. La variación de fase también ocurre con el tiempo. Cuando se examinaron cultivos de vejiga y riñón 1, 3 y 5 días después de la inoculación intravesical de bacterias con pili, los microorganismos recuperados de la vejiga seguían teniéndolos, en tanto que los microorganismos recuperados del riñón y la orina mostraron significativamente menos pili (fig. 14-9).

Los estudios realizados en seres humanos usando inmunofluorescencia indirecta de bacterias en la orina recién evacuada han confirmado la expresión y variación de fase in vivo de los pili. Pere y col. (1987) estudiaron la orina de 20 niños con pielonefritis o cistitis e identificaron pili P en 17 muestras y pili tipo 1 en 9. Más recientemente, Kisielius y col. (1989) analizaron la orina de adultos con IU inferior y detectaron pili tipo 1 en 31 de 41 muestras y pili P en 6 de 18 muestras. El nivel de densidad de los pili en la población bacteriana en la orina era heterogéneo, y variaba de células predominantemente con pili a una mezcla de células con pili y sin éstos (fig. 14-10). Las cepas aisladas de diferentes sitios del aparato urogenital mostraron variación en el nivel de densidad de los pili. Por ende, los resultados indican que los pili tipo 1 y P de *E. coli* se expresan y están sujetos a variación de fase in vivo durante las IU agudas en los niños y los adultos.

Modelos de sistemas de adherencia

Se han usado varios modelos para estudiar la naturaleza de la adherencia entre las bacterias y las células de

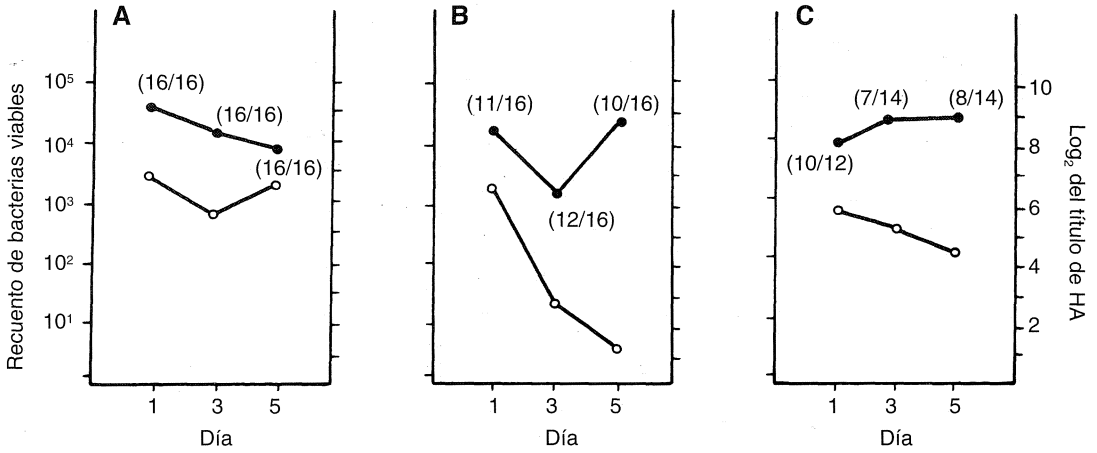


Fig. 14-9. Estudio cronológico después de la inoculación intravesical con la cepa I-I49 de *E. coli* que comparó los recuentos promedio de bacterias viables (o) y los títulos hemaglutinantes (HA) (•) en muestras de vejiga (**A**), riñón (**B**) y orina (**C**) de los mismos animales. Cada punto es el promedio de todos los animales investigados. Los números entre paréntesis muestran la proporción de animales inoculados que tuvieron cultivos positivos. Los títulos de HA se determinaron después de 18 horas de desarrollo en agar. El título de HA de las bacterias recuperadas del riñón disminuyó significativamente al día 5 ($p < 0{,}001$). (**A-C**, De Schaeffer AJ, Schwan WR, Hultgren SJ, Duncan JL: Relationship of type 1 pilus expression in *Escherichia coli* to ascending urinary tract infections in mice. Infect. Immun 1987;55:373-380.)

mamíferos y su relevancia en lo que respecta a la virulencia y la patogenia de las IU. Hasta la fecha, la mayoría de los ensayos de adherencia se han realizado in vitro. Suspensiones celulares (p. ej., células epiteliales) se exponen a una concentración estandarizada de bacterias durante un período determinado (habitualmente 30 a 60 minutos). Luego, las bacterias no adheridas se separan por centrifugación o filtración y se cuentan aproximadamente 40 a 50 células epiteliales con bacterias adheridas por examen visual mediante microscopia óptica. Otros ensayos utilizan bacterias marcadas con isótopos radiactivos. Los sistemas in vitro pueden evaluar los efectos de diversas condiciones de incubación o de diferentes sustancias sobre el proceso de adherencia. Sin embargo, las barreras fisiológicas naturales del tejido intacto son ignoradas. Por consiguiente, la importancia in vivo de los experimentos in vitro debe ser interpretada con cautela.

Se han desarrollado ensayos de adherencia in vivo en los que la adherencia a las superficies mucosas se determina directamente por microscopia óptica o electrónica, o indirectamente por la cuantificación de bacterias marcadas con isótopos radiactivos. Lo más frecuente es evaluar las secuelas de la adherencia (es decir, la infecciones) y se considera que son el resultado de un proceso inicial de adherencia.

Receptividad de la célula epitelial

La importancia de la adherencia bacteriana en la patogenia de la IU ascendente se ha estudiado inicialmente examinando la adherencia de *E. coli* a las células del epitelio vaginal y a células uroepiteliales obtenidas de muestras de orina por micción. **Cuando se obtuvieron células epiteliales vaginales de pacientes susceptibles a la reinfección y se compararon con células de controles resistentes a las IU, las cepas de *E. coli* que causaban cistitis se adhirieron mucho más ávidamente a las células epiteliales de las mujeres susceptibles** (Fowler y Stamey, 1977). **Estos estudios establecieron la mayor adherencia de las bacterias patógenas a las células epiteliales vaginales como la primera diferencia biológica demostrable que pudo determinarse en las mujeres susceptibles a IU.**

Estos hallazgos fueron confirmados en niños por Kallenius y Winberg (1978) y por Svanborg-Eden y Jodal (1979). Posteriormente, el autor y sus colaboradores (Schaeffer AJ y col., 1981) también corroboran esas diferencias vaginales entre las mujeres pero, además, observaron que la mayor adherencia es característica también de las células epiteliales bucales. Como puede verse en la figura 14-11, existe una notable similitud en la capacidad de ambos tipos celulares para unirse a la misma cepa de *E. coli.* **Los autores determinaron asimismo que hay una relación significativa entre la receptividad de las células vaginales y las células bucales.** Se probaron 77 cepas diferentes de *E. coli* en lo que respecta a su capacidad de unirse a células del epitelio vaginal y bucal. Se confirmó una relación no lineal directa entre la adherencia bucal y vaginal en los controles y los pacientes para los aislamientos urinarios, vaginales y anales (Schaeffer AJ y col., 1982). Por ende, **la elevada receptividad de la célula vaginal se asocia con una alta receptividad de la célula bucal.**

Las observaciones anteriores subrayan el hecho de que el aumento en los sitios receptores para *E. coli* en las células epiteliales de las mujeres con IU recurrente no se limita a la vagina y sugieren que un rasgo genotípico para la receptividad de las células epiteliales puede ser un factor de sensibilidad importante en las IU. El concepto fue ampliado examinando los antígenos leucocitarios humanos (HLA), que representan el complejo mayor de histocompatibilidad en el hombre y se han asociado estadísticamente con muchas enfermedades (Schaeffer AJ y col., 1983). Los tipos de HLA de 35 mujeres con IU recurrentes documentadas se compararon con los de mujeres que no tenían antecedentes de infección. El

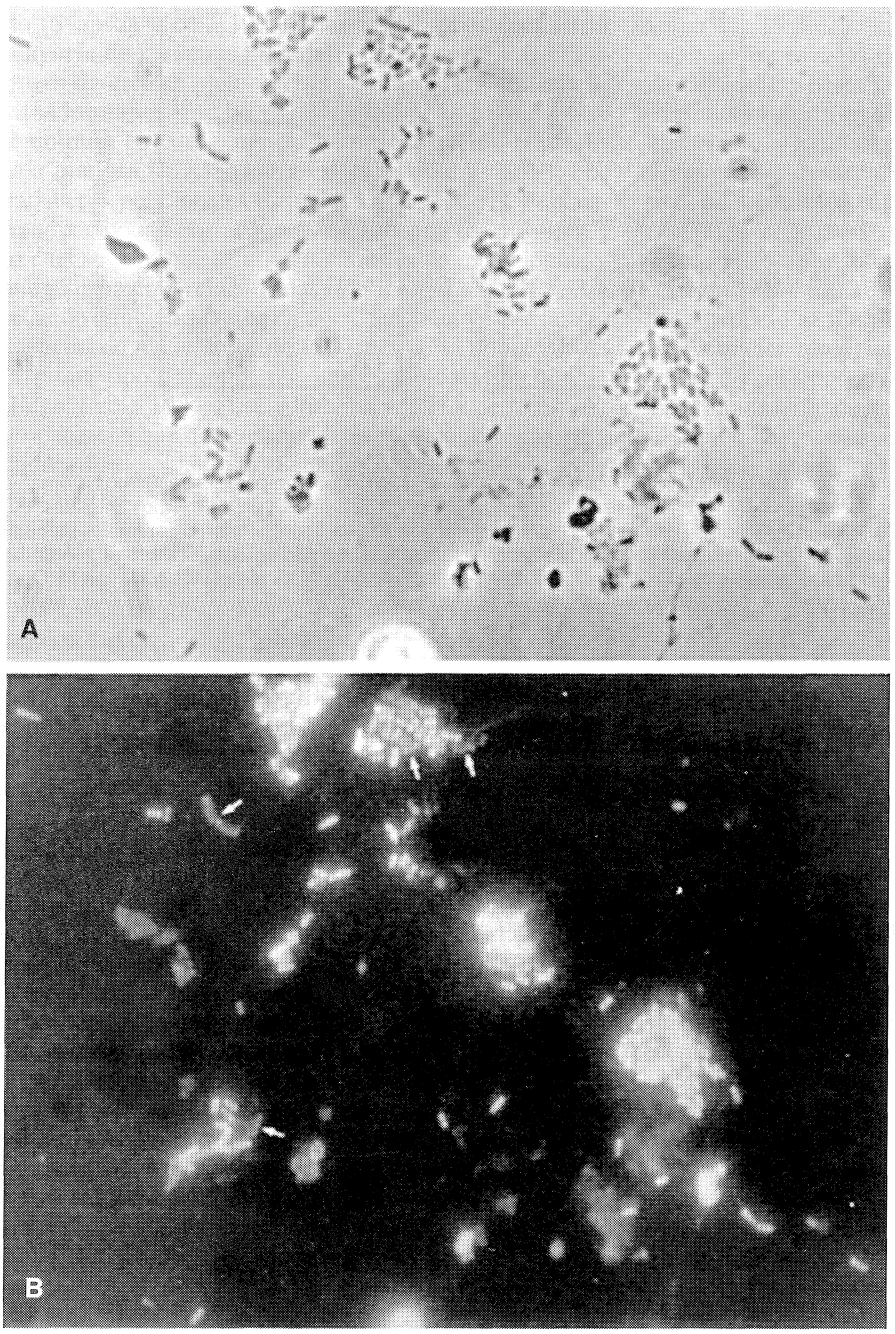


Fig. 14-10. Fotomicrografías de contraste de fase (**A**) y con inmunofluorescencia (**B**) de una muestra teñida con antisuero contra pili tipo 1 de la cepa 149 y con un segundo anticuerpo conjugado con FITC contra *E. coli* no adherente en la orina de un paciente con infección urinaria, que muestran una mezcla de células provistas de pili y sin éstos (*flechas* en **B**). (**A** *y* **B**, de Kisielius PV, Schwan WR, Amundsen SK, y col.: In vivo expression and variation of *Escherichia coli* type 1 y P pili in the urine of adults with acute urinary tract infections. Infect Immun 1989;57:1656.)

antígeno A3 se identificó en 12 (34%) de las pacientes, una frecuencia significativamente superior a la observada en los controles sanos (8%). Así, el HLA-A3 puede asociarse con un riesgo aumentado de IU recurrentes.

Los antígenos de los grupos sanguíneos, estructuras de hidratos de carbono unidas a lípidos o proteínas de membrana, constituyen una parte importante de la membrana celular uroepitelial. La presencia o ausencia de determinantes de grupos sanguíneos en la superficie de las células uroepiteliales puede influir sobre la susceptibilidad de un individuo a las IU. Sheinfeid y col. (1989) determinaron los fenotipos de grupo sanguíneo de las mujeres con IU recurrentes y los compararon con los de mujeres control de la misma edad; **las mujeres con el grupo sanguíneo Lewis Le(a–b–) y Le(a+b–) (no secretorio) tenían una incidencia significativamente más alta de IU recurrentes que las mujeres con un fenotipo Le(a–b+)**. No había ninguna diferencia significativa en la distribución de los grupos ABO o P. El antígeno Lewis controla la fucosilación. El efecto protector en las mujeres con el fenotipo Le(a–b+) probablemente se deba a las estructuras fucosiladas presentes en la superficie celular, que disminuyen la disponibilidad de los receptores para *E. coli*. Encambio, la susceptibilidad de las mujeres que no segregan antígenos de grupo sanguíneo puede estar determinada por glucolípidos específicos ligadores de *E. coli*, que se encuentran ausentes en las mujeres que segregan los antígenos de grupo sanguíneo (Stapleton y col.,

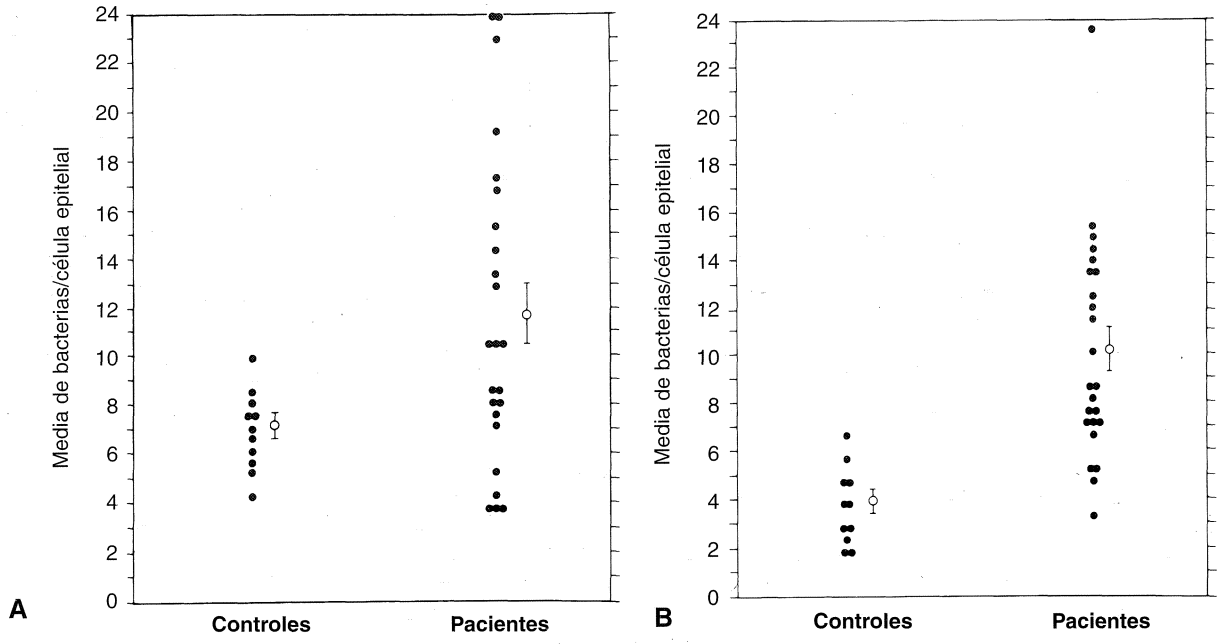


Fig. 14-11. Adherencia in vitro de *E. coli* a células vaginales (**A**) y bucales (**B**) de controles sanos y pacientes con infecciones urinarias recurrentes. Los valores representan un promedio de 14 (**A**) y 11 (**B**) determinaciones en cada paciente. Los *círculos blancos* y las *barras* representan promedios + ES. (**A** y **B**, de Schaeffer AJ, Jones JM, Dunn JK: Association of in vitro *Escherichia coli* adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary-tract infections. N Engl J Med 1981;304:1062-1066.)

1992). **Estos estudios apoyan individualmente y en conjunto el concepto de que existe una mayor receptividad epitelial para *E. coli* en la mucosa del introito, de la uretra y de la boca característica de las mujeres y niñas susceptibles a IU recurrentes, y éste puede ser un rasgo genotípico.**

Variación de la receptividad celular

En los controles sanos puede observarse una pequeña variación en la receptividad de las células vaginales y bucales de un día a otro. La adherencia varía de 1 a 17 bacterias por célula y parece ser cíclica y repetitiva. Cuando la adherencia se puso en correlación con los días del ciclo menstrual de una mujer, los valores más altos se registraron en la fase temprana, pero disminuyeron poco después del momento calculado de la ovulación (día 14) (fig. 14-12) (Schaeffer AJ y col., 1979). El número de bacterias por célula epitelial frecuentemente se correlaciona con el valor obtenido en el mismo día del ciclo menstrual 1 o 2 meses antes. Las mujeres premenopáusicas son particularmente susceptibles a la adherencia de *E. coli* uropatógena y lactobacilos no patógenos en ciertos momentos del ciclo menstrual y a *E. coli* durante las fases tempranas del embarazo (Reid y col., 1983; Chan y col., 1984). La importancia de hormonas como los estrógenos en la patogenia de las IU es por consiguiente un tema de gran interés, en especial porque el urológo clínico puede ver mujeres que tienen cistitis recurrente a intervalos regulares, posiblemente en respuesta a estos cambios hormonales.

Las mujeres ancianas tienen niveles bajos de estrógenos, pero las IU son frecuentes, sobre todo en las pacientes hospitalizadas (Brocklehurst JC y col., 1977). **Reid y col. (1984) encontraron que los uropatógenos se adhieren en mayor número a las células uroepiteliales de las mujeres de más de 65 años de edad que a las células de las mujeres premenopáusicas de 18 a 40 años de edad. Esta mayor adherencia se ha asociado con una colonización más intensa por *E. coli*** (Raz y Stamm, 1993).

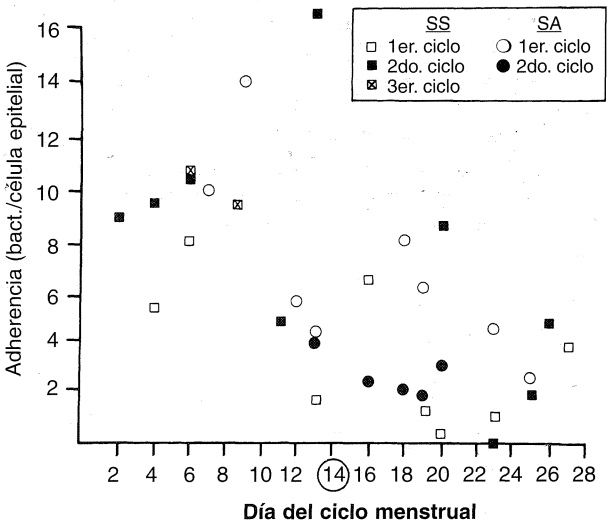


Fig. 14-12. Relación entre la adherencia de *E. coli* y el día del ciclo menstrual en el que se obtuvieron las células uroepiteliales de dos mujeres sin antecedentes de infecciones urinarias. La adherencia se determinó el mismo día en que se obtuvieron las células. (De Schaeffer AJ, Amundsen SK, Schmidt LN: Adherence of *Escherichia coli* to human urinary tract epithelial cells. Infect Immun 1979; 24:753-759.)

Defensas primarias de la vejiga y la vagina

El flujo de orina a través del aparato urinario y su evacuación son las defensas primarias de la vejiga contra la infección. El pH y la osmolaridad bajos de la orina pueden inhibir el desarrollo bacteriano, y las sales, la urea y los ácidos orgánicos presentes en ella pueden reducir la supervivencia de las bacterias dentro del aparato urinario. Además, la lactoferrina urinaria puede captar el hierro esencial sustrayéndolo de la disponibilidad de las bacterias, y los factores solubles y asociados a células presentes en la vejiga, como los azúcares de bajo peso molecular y la inmunoglobulina A secretoria (IgA) pueden actuar como factores antiadherencia inhibiendo competitivamente la adherencia bacteriana a la superficie vesical.

Otros factores del huésped que protegen contra las IU son los efectos antibacterianos de la mucosa de la vejiga, los anticuerpos urinarios y locales, los neutrófilos polimorfonucleares y citocinas como las interleucinas (IL)-6 e IL-8. La flora vaginal es una importante defensa del huésped contra las IU (Reid, 1999). Los lactobacilos constituyen la mayor parte de la flora vaginal en las mujeres premenopáusicas sanas (Gupta y Stamm, 1999). Las relaciones sexuales, el uso de antibióticos y antimicrobianos intravaginales, incluso los antimicóticos, y los espermicidas se han identificado como factores que reducen la flora vaginal normal con predominancia de lactobacilos y aumentan la susceptibilidad a las IU (Foxman y Frerichs, 1985; Reid, 1999).

El papel de los mucopolisacáridos que revisten la superficie de las células uroepiteliales y del uromucoide (proteína de Tamm-Horsfall) en la modulación de la receptividad y la prevención de la unión bacteriana es todavía motivo de discusiones. C. L. Parsons y col. (1980) describieron una mucina de superficie en la mucosa de la vejiga de conejos que identificaron como un glucosaminoglicano que impide la adherencia bacteriana. **Orskov y col. (1980) observaron que las cepas de *E. coli* que expresan pili MS tipo 1 eran captadas in vitro por el uromucoide (proteína de Tamm-Horsfall) y de esa forma quedaba bloqueada la adherencia a las células uroepiteliales; esto sugiere que los pili tipo 1 pueden facilitar la depuración de bacterias del aparato urinario.** Sin embargo, es posible que la asociación con el mucus de la superficie, más que con la propia superficie del tejido, sea el primer paso en la colonización bacteriana del aparato urinario. Después de unirse al mucus, las bacterias que también tienen la capacidad de unirse a las células epiteliales que tapizan la vejiga y el riñón pueden inducir una infección. En los pacientes asintomáticos, las bacterias pueden permanecer asociadas con el mucus o en la orina residual y no adherirse a la superficie del tejido.

La posibilidad de que el moco vaginal influya en la receptividad bacteriana fue investigada por A. J. Schaeffer y col. (1994). La *E. coli* con pili tipo 1 se une a todas las muestras de fluidos vaginales (Venegas y col., 1995). La capacidad de unión del fluido vaginal de mujeres colonizadas con *E. coli* in vivo era mayor que la de mujeres no colonizadas (Schaeffer AJ y col., 1999). La importancia del fluido vaginal en las interacciones bacteria-células epiteliales fue investigada en un modelo in vitro que midió el efecto de aquél sobre la unión de bacterias a una línea de células epiteliales (Gaffney y col., 1995). El fluido vaginal de las mujeres colonizadas aumentó la unión de las bacterias a las células epiteliales. A la inversa, el de las mujeres no colonizadas inhibió la adherencia. **Por ende, el fluido vaginal parece tener un efecto sobre la adherencia a las células y presumiblemente sobre la colonización de la mucosa vaginal. Estudios posteriores realizados por Rajan y col. (1999) demostraron que la IgA secretoria es la glucoproteína primaria responsable de la receptividad del líquido vaginal.**

DIAGNÓSTICO

Recolección de orina

La exactitud del diagnóstico puede aumentar reduciendo la contaminación bacteriana cuando se obtiene la orina. En orden de complejidad decreciente: 1) la orina de la vejiga puede aspirarse por vía suprapúbica para obtener el grado más alto de confiabilidad (Stamey y col., 1965), **2) las mujeres pueden ser cateterizadas y 3) pueden obtenerse muestras fraccionadas de orina por micción.**

Aspiración suprapúbica

La aspiración de la vejiga, aunque no es ni dolorosa ni peligrosa, resulta desagradable para el paciente. Es extremadamente útil en los recién nacidos (Newman y col., 1967) y en los pacientes con paraplejía. Una sola muestra aspirada revela el nivel bacteriológico de la orina de la vejiga sin introducir bacterias uretrales que pueden dar inicio a una nueva infección.

Antes de realizar la aspiración suprapúbica, el paciente debe ingerir líquidos en forma forzada hasta que la vejiga esté llena. El sitio de punción con la aguja se encuentra en la línea media, entre la sínfisis del pubis y el ombligo, y directamente por encima de la vejiga palpable. La vejiga llena en el varón es habitualmente palpable a causa de su mayor tono muscular; lamentablemente, la vejiga llena en la mujer a menudo no es palpable. En tales pacientes, el médico que realiza la aspiración debe confiar en la observación de que la presión suprapúbica directamente por encima de la vejiga producen un deseo evidente de orinar. Después de determinar el sitio aproximado para la punción, se rasura la zona y la piel se desinfecta con una gasa embebida en alcohol; se hace un habón cutáneo con una aguja calibre 25 y cualquier anestésico local (fig. 14-13). Se introduce una aguja para punción raquídea de 7,5 cm de calibre 22 a través de la piel anestesiada. El progreso de la aguja se detiene inmediatamente por debajo de la piel dentro del área anestesiada, y con un golpe rápido, similar al que se usa para cualquier inyección intramuscular, la aguja se introduce en la vejiga. La mayoría de los pacientes experimentan más incomodidad por la anestesia inicial de la piel que durante el segundo paso, cuando la aguja penetra en la vejiga. Después de que se ha introducido la aguja, con una jeringa de 20 mL se aspiran 5 mL de orina para el cultivo y

15 mL para centrifugación y análisis. Se introduce nuevamente el mandril en la aguja y se extraen la aguja y mandril. Se coloca un apósito en el sitio de ingreso de la aguja en la piel. Si no se obtiene orina con la introducción completa de la aguja, la vejiga del paciente no está llena y habitualmente se encuentra por detrás del pubis. Cuando no se aspira orina en el primer intento, es prudente esperar hasta que la vejiga esté llena.

Cateterización uretral en la mujer

La cateterización uretral es útil en muchas mujeres. En un estudio notable, muy avanzado para la época, Philpot (1956) obtuvo muestras de orina por cateterización de 50 voluntarias normales después de lavar el introito con jabón verde y enjuagar con yoduro mercúrico potásico: el 66% eran estériles, el 28% tuvo una recuento de 1 a 30 bacterias/mL y el 6% presentó 30 a 400 bacterias/mL; en ningún caso las bacterias contaminantes eran gramnegativas o enterococos. **Independientemente de la técnica de cateterización, sin embargo, algunas muestras de orina de vejigas no bacteriúricas se contaminarán por bacterias de la uretra.** Para la cateterización debe usarse un catéter flexible de 10 a 14 French después de higienizar los labios vaginales y el meato uretral con jabón y agua; los labios menores deben separarse durante el lavado y la cateterización. Por supuesto, es imposible eliminar las bacterias presentes en el tercio distal de la mucosa uretral, pero la obtención de la porción media de una muestra cateterizada reduce al mínimo la contaminación uretral. Usando una técnica cuidadosa, la presencia de 100 o más unidades formadoras de colonias de un uropatógeno por mililitro indica habitualmente infección.

La objeción que se hace al catéter, por supuesto, es que produce bacteriuria vesical en algunos pacientes que no eran bacteriúricos. **Esta incidencia de infección varía con el tipo de paciente cateterizado, desde el 1% en niñas en edad escolar sanas en la serie publicada por Turck y col. (1962), hasta el 20% en mujeres internadas en una sala hospitalaria (Thiel y Spuhler, 1965). La incidencia de IU inducida por catéter está determinada principalmente por la población en riesgo; la incidencia más baja se observa en las mujeres sanas no hospitalizadas. Es inexcusable cateterizar a un paciente varón para efectuar un urocultivo.**

La manera más fácil de prevenir las infecciones inducidas por catéter es administrar uno o dos comprimidos de un agente antimicrobiano oral, como trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX). Ireland y col. (1982) cateterizaron a 100 mujeres inmediatamente antes de una histerectomía abdominal; 50 de las mujeres recibieron una sola dosis de TMP-SMX (160 mg de TMP y 800 mg de SMX). Solo 2 de ellas tuvieron IU posoperatoria. En contraste, el 35% de las 50 pacientes control experimentaron infecciones. La tasa de infección del 4% en el grupo con una sola dosis profiláctica indica una protección importante, no solo frente a las bacterias introducidas por el catéter, sino también frente a las exigencias del posoperatorio de la cirugía abdominal.

Como alternativa, pueden dejarse soluciones antibacterianas en la vejiga después de la cateterización. Por ejemplo, Pearman (1971) cateterizó pacientes con lesión traumática aguda de la médula espinal, cada 6 horas hasta que se recuperó la función vesical. En cada cateterización se hizo un urocultivo; se dejaron 150 mg de kanamicina con 30 mg de sulfato de colistina en 25 mL de agua estéril en la vejiga. En 1547 cateterizaciones realizadas en 9 mujeres, se observaron 9 casos de bacteriuria (una incidencia de 1 cada 172 cateterizaciones: 0,6%); casi todas las infecciones fueron causadas por enterococos o *S. epidermidis*.

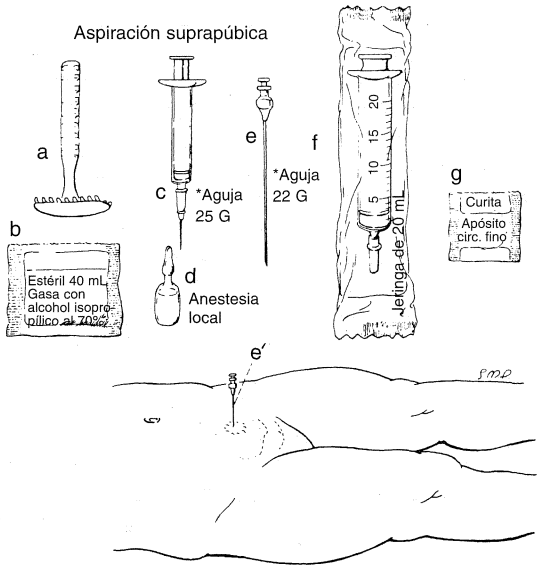


Fig. 14-13. Técnica de aspiración suprapúbica de la vejiga. (De Stamey TA: The Prevention of Recurrent Urinary Infections. Nueva York, Science and Medicine, 1973.)

Muestras fraccionadas de orina emitida

Se solicita a las mujeres que proporcionen una muestra de orina recolectada por ellas mismas del chorro medio de una micción espontánea. Estas mujeres deben recibir cuidadosas instrucciones acerca de la técnica de recolección: separar los labios mayores, limpiar la zona periuretral de adelante hacia atrás con una torunda de gasa limpia humedecida y obtener la muestra mientras se mantienen separados los labios mayores con una mano. No debe usarse ningún antiséptico para preparar a la paciente porque puede contaminar la muestra y producir un cultivo falso negativo. Si la muestra evacuada muestra evidencias de contaminación, como lo indica la presencia de células epiteliales vaginales y lactobacilos en el análisis de orina, debe procederse a la caterización y la recolección de una muestra de la porción media de la orina. Los hombres pueden recolectar una muestra en dos recipientes (es decir, orina uretral y vesical), lo cual es tan confiable como la aspiración suprapúbica.

Análisis completo de orina

En el caso de que los pacientes tengan síntomas urinarios, debe hacerse un análisis microscópico comple-

to de orina en busca de bacteriuria, piuria y hematuria. El error más importante (es decir, un resultado negativo falso) se produce a causa de la limitación impuesta por el microscopio sobre el volumen de orina que puede observarse. Si se mide en forma cuidadosa el volumen de orina que puede caber fácilmente bajo un cubreobjetos estándar de 22 mm (0,01 mL) y se calcula el número de campos seco fuerte (× 570) presentes bajo el cubreobjetos, es sorprendente constatar que un campo seco fuerte representa un volumen de alrededor de 1/30.000 mL. Existen excelentes estudios que demuestran que el recuento bacteriano debe ser de alrededor de 30.000 por mL para poder encontrar bacterias en el sedimento, coloreado o no, centrifugado o no (Sanford y col., 1956; Kunin, 1961). Por tal razón, **un análisis de orina negativo para bacterias nunca excluye la presencia de bacterias en número de 30.000 por mL o menos.** Como ya se señaló, muchas circunstancias pueden reducir el recuento de colonias bacterianas en la orina vesical a menos de 30.000 por mL.

El segundo error del análisis de orina (es decir, un resultado positivo falso) surge de la inversa del primer error: **se ven bacterias en el sedimento microscópico pero el urocultivo no muestra desarrollo. La orina emitida por una mujer puede contener muchos miles de lactobacilos y corinebacterias. Estas bacterias se ven fácilmente bajo el microscopio y, aunque son grampositivas, a menudo parecen gramnegativas (gramvariables) si se tiñen.** Los anaerobios estrictos, habitualmente bacilos gramnegativos, también constituyen una masa importante de la flora vaginal normal (Marrie y col., 1978).

En la práctica, estos problemas pueden reducirse al mínimo usando otra información proporcionada por el análisis de orina que puede ayudar a que el médico decida si un paciente tiene una IU o no (Stamm y col., 1982). **La validez de una muestra de orina del chorro medio puede ponerse en duda si se observan numerosas células epiteliales planas (indicativas de contaminación prepucial, vaginal o uretral). La piuria y la hematuria son buenos indicadores de una respuesta inflamatoria.** Aunque el número de leucocitos por campo de gran aumento en una muestra de orina centrifugada es útil, debe recordarse que otros factores pueden influir sobre el número de células observadas, como el estado de hidratación, la intensidad de la reacción del tejido, el método de recolección de orina, el volumen, la velocidad y el tiempo de centrifugación, y el volumen en que se resuspende el sedimento.

La piuria, sin embargo, puede ser cuantificada en la orina no centrifugada midiendo la tasa de excreción de leucocitos (en una recolección de orina cronometrada) expresada como leucocitos por hora o como concentración de leucocitos por mililitro en una muestra al azar de orina no cronometrada. Ambos métodos requieren que se coloque una muestra de orina recién obtenida, no centrifugada, en una cámara cuentaglóbulos de volumen exacto, como el hemocitómetro de Neubauer, o la cámara de Fuchs-Rosenthal, que tiene una profundidad (0,2 mm) y un volumen del doble de la cámara de Neubauer. Mabeck (1969b) encontró que las mujeres sin evidencias de enfermedad del aparato urinario excretan menos de 400.000 leucocitos/hora. En una muestra de orina evacuada sin medición del tiempo, la piuria se ha definido como más de 10 leucocitos/mm^3 de orina (Stamm y col., 1982). Dado que estos métodos requieren más tiempo que el análisis completo de orina directo, no han logrado amplia aceptación clínica.

La ausencia de piuria hace que el diagnóstico de IU sea dudoso hasta que no se disponga de los datos del urocultivo. A la inversa, muchas enfermedades del aparato urinario producen piuria importante en ausencia de bacteriuria. La tuberculosis es un ejemplo bien conocido de piuria abacteriana, y los cálculos coraliformes y los cálculos de menor tamaño pueden producir piuria intensa, con acúmulos de leucocitos, en ausencia de IU. **Prácticamente cualquier lesión del aparato urinario, desde la uretritis por clamidias hasta la glomerulonefritis y la cistitis intersticial, puede generar cantidades abundantes de leucocitos polimorfonucleares (células titilantes).** Según el nivel de hidratación, la intensidad de la reacción tisular que produce las células y el método de recolección de la orina, puede verse cualquier número de leucocitos en el sedimento microscópico en presencia de un aparato urinario no infectado. **La hematuria microscópica se encuentra en el 40 al 60% de los casos de cistitis y es rara en otros síndromes disúricos** (Stamm y col., 1980b; Wigton y col., 1985). Por ende, la bacteriuria y la hematuria microscópicas carecen de sensibilidad, pero son muy específicas de IU.

Métodos rápidos de screening

Se han desarrollado pruebas indirectas para medir los nitritos en orina, que se forman cuando las bacterias reducen el nitrato presente en la orina, y la actividad de la esterasa de leucocitos. Estas pruebas son baratas, y los resultados falsos positivos son relativamente poco frecuentes, pero su sensibilidad dudosa, particularmente en pacientes con presentaciones atípicas de IU, no les permite reemplazar al análisis completo de orina microscópico en pacientes sintomáticos. **Las pruebas indirectas de inmersión de tiritas para bacteriuria (nitritos) o piuria (esterasa de leucocitos) son informativas, pero menos sensibles que el examen microscópico de la orina.** Por ejemplo, la prueba de tiritas reactivas para esterasa de leucocitos tiene una sensibilidad informada del 75 al 96% para detectar la piuria asociada con infección (Pappas, 1991; Blum y Wright, 1992). **Las pruebas indirectas tienen su mayor utilidad para examinar la orina de pacientes asintomáticos** (Pezzlo, 1988; Carroll el KC y col., 1994). En los pacientes en los que existe un riesgo elevado de pasar por alto el diagnóstico de IU asintomática, como las mujeres embarazadas, debe hacerse un urocultivo.

Urocultivo

Hay dos técnicas disponibles para el urocultivo. La mayor parte de los laboratorios de microbiología emplean tradicionalmente la técnica de cultivo cuantitativo basada en la siembra directa por estría de una cantidad

conocida de orina sobre la superficie de una placa descartable de agar dividido. Una mitad de la placa contiene agar-sangre, en el que desarrollan las bacterias grampositivas y gramnegativas, y la otra mitad contiene agar-desoxicolato o agar eosina-azul de metileno (EMB), en el que desarrollan las bacterias gramnegativas (algunas de ellas, como *E. coli,* de una manera muy característica). Los goteros de punta curva son suficientes para aplicar aproximadamente 0,1 mL de orina en cada la mitad de la placa. Después de una incubación durante la noche, se calcula el número de colonias, a menudo se identifican (con un poco de experiencia) y se multiplican por 10 para informar el número de unidades formadoras de colonias (ufc) por mililitro de orina. La técnica se ha presentado en detalle en otra parte (Stamey, 1980).

Una técnica más simple, pero un poco menos exacta, es el uso de tubos o portaobjetos de inmersión (fig. 14-14). Estos portaobjetos de plástico tienen tapones de rosca y una capa de agar de soja (un agar nutritivo general en el que desarrollan todas las bacterias) en una superficie y EMB o agar de MacConkey para las bacterias gramnegativas en la superficie opuesta. El portaobjetos se sumerge en la orina, se deja escurrir el exceso y se introduce nuevamente en su recipiente de plástico y se incuba. El volumen de orina que se adsorbe al portaobjetos varía entre 1/100 y 1/200 mL. Por ende, el recuento de colonias es 100 a 200 veces el número de colonias que se visualizan después de la incubación. En la práctica, el desarrollo se compara con un estándar visual y se informa como tal. Las especies bacterianas son más difíciles de reconocer, pero la técnica es totalmente adecuada.

Es importante subrayar que la orina debe refrigerarse inmediatamente después de la recolección y cultivarse en el curso de las 24 horas de su refrigeración. Una ventaja del portaobjetos de inmersión es la facilidad con la cual la orina puede ser cultivada inmediatamente, sin necesidad de refrigerarla. Los pacientes pueden cultivar su propia orina en el hogar, mantener el portaobjetos a la temperatura del ambiente y llevarlo al laboratorio dentro de las 48 horas.

Aunque la mayoría de las bacterias que se incuban varias horas **en orina vesical alcanzan recuentos de ufc de 10^5/mL, esta cifra estadística tiene dos limitaciones. La primera es que del 20 al 40% de las mujeres con IU sintomáticas presentan recuentos bacterianos de 10^2 a 10^4 ufc/mL** (Stamey y col., 1965; Mabeck, 1969a; Kunz y col., 1975; Kraft y Stamey, 1977), **probablemente por el prolongado tiempo de duplicación de las bacterias en la orina (cada 30 a 45 minutos) combinado con el vaciado frecuente de la vejiga (cada 15 a 30 minutos) producido por la irritación. De ahí que, en los pacientes disúricos, un valor umbral apropiado para definir una bacteriuria importante es 10^2 ufc/mL de un patógeno conocido** (Stamm y Hooton, 1993). Afortunadamente, la mayoría de estos pacientes presenta síntomas de IU y la mayoría tiene piuria en el análisis completo de orina.

La segunda limitación del valor de corte de 10^5 es el sobrediagnóstico. Las mujeres susceptibles a las infecciones a menudo tienen grandes cantidades de bacterias patógenas en el periné, las cuales contaminan la orina de la vejiga que en realidad es estéril. Los hombres no circuncidados pueden albergar bacterias uropatógenas en el prepucio. En los estudios originales realizados por Kass (1960), un solo cultivo de 10^5 ufc/mL o más tenía una probabilidad del 20% de representar una contaminación. No hay ninguna manera estadística de evitar estas dos limitaciones importantes en la interpretación del cultivo de un chorro medio de orina emitida en las mujeres y en los hombres no circuncidados sin una preparación cuidadosa.

Localización

Riñón

Fiebre y dolor lumbar

Se cree que la fiebre y el dolor lumbar indican una pielonefritis, pero pocos estudios han puesto a prueba esta

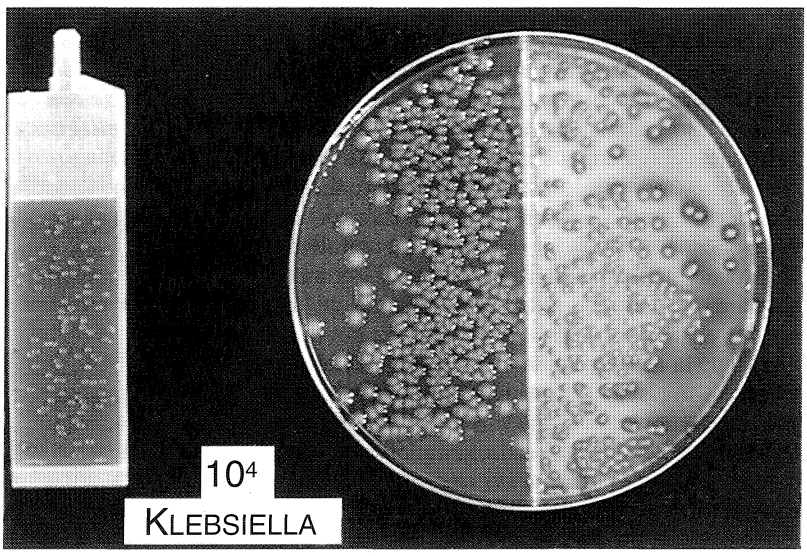


Fig. 14-14. Comparación del portaobjetos de inmersión a la izquierda con una placa dividida de agar a la derecha. La orina contenía 10.000 colonias de *Klebsiella* por mililitro (aproximadamente 200 veces el número de colonias presentes en el portaobjetos y 10 veces el número en ambos lados de la placa de agar).

Cuadro 14-3. *Ejemplos clínicos de estudios de cateterización ureteral para localizar el sitio de bacteriuria*

Fuente	Infección de la vejiga (bacterias/mL)	Infección renal izquierda (bacterias/mL)	Infección renal derecha (bacterias/mL)	Infección renal bilateral (bacterias/mL)
CV	$>10^5$	5.000	$>10^5$	4.000
LV	900	300	1.000	20
RI_1	20	2.000	20	400
RI_2	0	2.200	0	350
RI_3	0	2.500	0	500
RI_4	0	2.200	0	400
RD_1	10	0	10.000	260
RD_2	0	0	10.000	220
RD_3	0	0	8.000	300
RD_4	0	0	12.000	250

CV, paciente cateterizado, muestra tomada por cistoscopia; RI_1, RI_2, etc. urocultivos seriados del riñón izquierdo; RD_1, RD_2 etc., urocultivos seriados del riñón derecho; LV, muestra controlada de "lavado vesical" obtenida después de la irrigación copiosa de la vejiga.

hipótesis. Estudios invasivos de localización realizados en niños y adultos (Huland y col., 1982; Busch y Huland, 1984), así como en pacientes con enfermedad renal terminal (Huland y col., 1983), han mostrado una incidencia sustancial de fiebre e incluso de dolor lumbar en pacientes bacteriúricos, en los que la infección estaba limitada a la vejiga (véase más adelante la sección "Pielonefritis aguda").

Cateterización ureteral

La cateterización ureteral permite no solo la diferenciación de la persistencia bacteriana en el aparato urinario superior e inferior, sino también la diferenciación de la infección entre un riñón y el otro, e incluso la localización de la infección en uréteres ectópicos o en muñones ureterales sin reflujo (usando irrigación con solución salina) (Stamey, 1980).

En 1959, Stamey comenzó a localizar el sitio de origen de la bacteriuria por estudios de cateterización ureteral; la técnica fue publicada en 1963 (Stamey y Pfau, 1963) y los resultados se dieron a conocer en 1965 (Stamey y col., 1965). La técnica es simple pero exigente; el urológo debe consultar una descripción más detallada (Stamey, 1980) antes de emprender esta técnica. La validez depende del control del número de bacterias de la vejiga que contaminan los catéteres ureterales cuando pasan de aquélla a los orificios ureterales. La vejiga debe ser cuidadosamente irrigada antes de introducir ambos catéteres ureterales a través de un volumen pequeño de líquido residual de irrigación. Se obtiene una muestra simultáneamente a través de los catéteres y luego cada catéter se introduce en el uréter o la pelvis renal. Se obtienen cuatro cultivos seriados de cada riñón. Es imperioso instaurar un tratamiento con un agente antimicrobiano apropiado antes de que el paciente se retire del cuarto de cistoscopia. Además de los recuentos bacterianos cuantitativos de cada muestra, la determinación de la densidad o de los niveles de creatinina urinaria en las muestras renales puede ser muy útil para interpretar un cambio en la diuresis respecto de los recuentos bacterianos. Se han publicado ejemplos de infecciones localizadas en la vejiga, en un riñón y en ambos riñones (Stamey, 1980). En el cuadro 14-3 se muestran ejemplos clínicos de resultados de cada localización.

Cuando esta técnica se aplicó a un número grande de pacientes bacteriúricos, se encontró que el 45% tenía una infección de la vejiga solamente, el 27%, bacteriuria renal unilateral, y el 28%, bacteriuria renal bilateral (cuadro 14-4) (Stamey y col., 1965). Estas cifras han sido confirmadas al menos por cinco investigadores de tres países (Estados Unidos, Inglaterra y Australia) y pueden tomarse como una buena aproximación para cualquier población general adulta bacteriúrica. **Aunque los cálculos renales y otros trastornos del riñón en presencia de bacteriuria pueden aumentar la proporción de infecciones, el urológo nunca debe presumir que el riñón está afectado si debe tomarse una decisión importante.**

Prueba de lavado vesical de Fairley

En 1967, Fairley y col. propusieron un método para diferenciar las infecciones del riñón de las vesicales eliminando por lavado las bacterias de la vejiga y haciendo luego cultivos seriados que representarían esencialmente la orina del aparato urinario superior. El autor modificó en 1971 su procedimiento original de 1967 (Fairley y col., 1971):

Después de obtener la muestra inicial, la vejiga se vacía por medio de un catéter uretral y se introducen en ella 40 mL de neomicina al 0,2%, junto con una ampolla de "Elase®". Después de 10 minutos, la vejiga se distiende con solución de neomicina al 0,2% para reducir los pliegues de la mucosa y el catéter se cierra durante

Cuadro 14-4. *Localización de las infecciones del aparato urinario en 95 mujeres y 26 hombres con bacteriuria*

Número y sexo	Sólo vejiga	Bacteriuria renal unilateral	Bacteriuria renal bilateral
95 mujeres	38 (40%)	27 (28%)	30 (32%)
26 hombres	16 (62%)	6 (26%)	4 (15%)
121 en conjunto	54 (45%)	33 (27%)	34 (28%)

De Stamey TA, Govan DE, Palmer JM: The localization and treatment of urinary tract infections: The role of bactericidal urine levels as opposed to serum level. Medicine 1965;44:1.

20 minutos. Luego se vacía la vejiga y se lava con 2 L de solución fisiológica estéril. Parte de la solución fisiológica del último lavado se conserva para el cultivo, y después de vaciar la vejiga, se obtienen tres muestras adicionales con intervalos de 10 minutos. Se hacen recuentos bacterianos en todas las muestras.

La Elase® es una combinación de dos enzimas líticas, fibrinolisina y desoxirribonucleasa. No hay ningún estudio que haya demostrado un efecto beneficioso de estas enzimas. La neomicina, por otro lado, es probablemente importante. En su trabajo de 1971, Fairley y col. presentaron criterios específicos para la diferenciación de la infección vesical de la infección renal:

***Se consideró que había infección renal cuando la muestra obtenida 20 a 30 minutos después del lavado vesical contenía más de 3.000 bacterias por mL y más de cinco veces la cantidad de bacterias presentes en la última muestra de lavado vesical. Se asumió que había infección de la vejiga cuando la muestra cronometrada final (20 a 30 minutos después del lavado de la vejiga) era estéril* (Fairley y col., 1971).**

Según esos criterios, 21 de 48 pacientes en este estudio de práctica general mostraron evidencia de infección renal y 22 de infección limitada a la vejiga, en tanto que solo 5 estudios eran dudosos. Este método puede no ser válido en los pacientes portadores de una lesión de la médula espinal con reflujo. Sin embargo, la prueba de lavado de Fairley es una técnica útil en los estudios de IU recurrentes en pacientes sin anomalías subyacentes importantes del aparato urinario.

Respuestas inmunológicas

Aunque en las infecciones genitourinarias se observan las respuestas inmunes tanto celular como humoral, en esta sección se considera principalmente la respuesta inmune humoral, que es la mejor conocida. La respuesta celular se menciona brevemente en la sección dedicada a pielonefritis. La inmunidad humoral se caracteriza por la formación de anticuerpos (inmunoglobulinas) en respuesta a antígenos bacterianos invasores. Estos anticuerpos pueden producirse y encontrarse en la sangre o localmente dentro del aparato genitourinario. Los métodos modernos, más sensibles, para medirlos han mejorado la noción de los médicos acerca de la inmunidad humoral. El conocimiento de la respuesta de los anticuerpos contra las bacterias infectantes (anticuerpos específicos de antígeno) es clínicamente útil, ya que los investigadores los han estudiado como marcadores para distinguir entre la pielonefritis aguda y crónica y las infecciones del riñón y de la vejiga.

Pruebas de aglutinación directa. La aglutinación bacteriana se realiza mezclando diluciones de suero con suspensiones bacterianas. La presencia de anticuerpos séricos dirigidos contra las bacterias (anticuerpos específicos de antígeno) se detecta por la aglutinación de partículas. Los anticuerpos multivalentes, como la IgM, son los que se combinan principalmente con los antígenos bacterianos de superficie para causar la aglutinación. Como la IgM aparece más comúnmente durante las fases tempranas de una infección aguda, este método tiene un valor limitado para detectar infecciones crónicas, en la que la IgG es más importante.

Pruebas de aglutinación pasiva. Muchos antígenos bacterianos polisacáridos y proteicos pueden adherirse en forma inespecífica a la superficie de los eritrocitos. Cuando estos eritrocitos con sus antígenos adheridos se mezclan con diluciones de suero, los anticuerpos específicos de antígeno pueden ser detectados midiendo la aglutinación de los eritrocitos.

Bacterias recubiertas de anticuerpos. En 1974, V. Thomas y col. informaron un adelanto importante en el diagnóstico de las IU. Estos autores observaron que, si se centrifugaban las bacterias presentes en la orina de un paciente con IU y se lavaban y mezclaban con globulina antihumana conjugada con fluoresceína, los anticuerpos que recubren las bacterias podían verse bajo el microscopio de fluorescencia como una fluorescencia verde manzana típica. **V. Thomas y col. informaron que 34 de 35 pacientes con pielonefritis tenían bacterias positivas para anticuerpos fluorescentes (FA^+), en tanto que las bacterias de 19 de 20 pacientes con cistitis no estaban recubiertas de anticuerpos (FA^-).**

Otros estudios en adultos han confirmado la utilidad de esta técnica de inmunofluorescencia para diferenciar la infección renal de la infección vesical (Kohnle y col., 1975; Harding y col., 1978). Es cierto que se suscitan algunos resultados falsos negativos en la bacteriuria renal cuando no ha habido tiempo (si las bacterias se estudian muy temprano en el curso de una infección aguda) para generar anticuerpos locales. También es verdad que unas pocas infecciones ascendentes asintomáticas no estimulan la formación de anticuerpos locales, pero estas excepciones no representan una gran desventaja para la prueba.

Por otro lado, los resultados falsos positivos causados por la producción local de anticuerpos en la vejiga virtualmente invalidaron la prueba en los niños (Forsum y col., 1976; Hellerstein y col., 1978; Scherf y col., 1978). Resultados falsos positivos también pueden observarse en la prostatitis, la cistitis hemorrágica y la cistitis asociada con abundantes folículos linfoides submucosos en la cistoscopia (Stamey, 1980).

A pesar de estos pocos problemas en los adultos, que se analizan en otro lado (Stamey, 1980), la prueba de bacterias recubiertas de anticuerpos de Thomas es útil, aunque no reemplaza a la cateterización ureteral ni a la prueba de Fairley. Al indicar que la IU es lo suficientemente severa como para provocar la producción local de anticuerpos (ya sea en el riñón o en la vejiga), agrega una dimensión a la investigación de las IU que no es proporcionada por las técnicas de localización directas.

Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas y radioinmunoensayo para inmunoglobulinas. El ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y el radioinmunoensayo (RIA) son procedimientos de laboratorio sensibles que pueden detectar y cuantificar muchas sustancias químicas y proteínas. En el aparato urinario, se han usado para reconocer y medir suero, orina y líquido prostático, inmunoglobulinas totales y anticuerpos específicos de antígeno. Las pruebas son similares y usan antisueros marcados especialmente, dirigidos contra las fracciones de las cadenas pesadas de las inmunoglobuli-

nas IgM, IgG e IgA para detectar anticuerpos antibacterianos (anticuerpos específicos de antígeno). Estas pruebas pueden medir anticuerpos específicos que pertenecen a cualquiera de las clases de inmunoglobulinas (IgM, IgG e IgA) y son más sensibles y cuantitativas que la aglutinación o la HA.

Respuesta de inmunoglobulinas en la pielonefritis. En los adultos con pielonefritis aguda pueden medirse en el suero anticuerpos dirigidos contra la bacteria infectante. **La medición por aglutinación bacteriana ha revelado que los niveles séricos de anticuerpos (principalmente IgM) contra las bacterias infectantes es alto en la pielonefritis clínica aguda humana; estos títulos elevados disminuyen después de tratar la pielonefritis, pero permanecen persistentemente elevados cuando el paciente sigue infectado** (Percival y col., 1964). En la pielonefritis, la IgA y la SIgA también se encuentran en la orina y pueden detectarse antes de que aparezcan en el suero. Estos anticuerpos se sintetizan localmente dentro del riñón y pueden aumentar la opsonización y la ingestión bacterianas por las células fagocitarias locales. También pueden reducir la adherencia bacteriana y la pielonefritis ascendente (O'Hanley y col., 1983).

El papel de las inmunoglobulinas urinarias en la prevención de la cistitis es incierto. Otros investigadores, usando modelos animales de pielonefritis producidas por la inyección renal directa de bacterias, han confirmado la elevación de anticuerpos séricos específicos (medidos por aglutinación) alrededor del tercer día, un pico del nivel de anticuerpos 6 días después de la infección y luego una caída en la producción de anticuerpos (Miller TE y North, 1971). Otros estudios confirman que los niveles de anticuerpos específicos séricos, medidos por cualquier técnica, están elevados con más frecuencia y con una magnitud mayor en la pielonefritis que en la cistitis (Percival y col., 1964; Hanson y col., 1975; Neter, 1975; Akerlund, 1978), pero debe subrayarse que el nivel de anticuerpos séricos no siempre es alto en la pielonefritis.

También se han identificado directa e indirectamente anticuerpos específicos estimulados por una IU en la orina humana y de animales. J. Smith y col. (1974), utilizando un ELISA sensible, detectaron anticuerpos urinarios en conejos con pielonefritis (producida por la inyección intravenosa de *E. coli* mientras se obstruía temporalmente el uréter derecho). Estos autores detectaron anticuerpos urinarios específicos IgG e IgA 11 días después de la infección y luego anticuerpos urinarios IgM. Los anticuerpos específicos IgG e IgM estaban presentes en el suero hacia el día 6. Los investigadores concluyeron que los anticuerpos séricos y los anticuerpos urinarios locales se producen en forma independiente y que los anticuerpos séricos no son el resultado de los anticuerpos sintetizados en el riñón. Después se demostró, también en la pielonefritis experimental producida en conejos como se ha descrito, que las bacterias recubiertas de anticuerpos aparecen alrededor del día 11 después de la infección, 3 días después que se detectan anticuerpos séricos (Smith JW y col., 1977). Estos investigadores concluyeron que una prueba positiva para bacterias recubiertas de anticuerpos indica que se ha producido una respuesta inmune local al antígeno bacteriano O.

Empleo diagnóstico de los títulos de anticuerpos. Los títulos de anticuerpos séricos o urinarios pueden tener utilidad en la IU aguda, pero están lejos de ser diagnósticos. No se puede hacer un diagnóstico de pielonefritis o cistitis en determinados pacientes usando los títulos de anticuerpos o pruebas para bacterias recubiertas de anticuerpos por inmunofluorescencia. Aunque los pacientes con pielonefritis aguda habitualmente tienen bacterias recubiertas de anticuerpos y títulos elevados de anticuerpos específicos séricos o urinarios, los resultados de las pruebas se superponen con las de los pacientes afectados de cistitis (Hawthorne y col., 1978; Bilges y col., 1979; Budde y col., 1981; Ratner y col., 1981). Debido a que los resultados de estas pruebas de anticuerpos dependen de la evolución de la respuesta inmune, pueden ser negativas al comienzo de la infección o cuando el sistema inmunológico humoral no está completamente desarrollado, como sucede en la infancia (Pylkkanen, 1978; Wientzen y col., 1979). Además, los altos títulos de anticuerpos o las bacterias recubiertas de anticuerpos pueden reflejar la gravedad de la enfermedad (la invasión del tejido por las bacterias) en lugar del sitio de enfermedad. Por tales razones, **la determinación de anticuerpos específicos en suero u orina puede ser más útil en las infecciones bacterianas crónicas que en las infecciones agudas.**

Estudios de localización en la próstata y la uretra

La técnica para localizar las infecciones de la uretra o la próstata se describe en detalle en el capítulo 16, referido a Cistitis intersticial y trastornos relacionados.

Cultivos de tejidos y cálculos

Resulta clínicamente útil cultivar los cálculos extraídos del aparato urinario para documentar que las bacterias residen en sus intersticios. Los cultivos de tejidos son principalmente útiles en investigación.

Usando una técnica estéril en la mesa de operaciones, el cirujano introduce el cálculo o un fragmento de tejido en un tubo de ensayo estéril que contiene 5 mL de solución salina; el cultivo se coloca en hielo y se envía al laboratorio bacteriológico donde, después de agitar el cálculo o el tejido en la solución, se siembra 0,1 mL por estría en agar-sangre y agar-EMB. Luego se elimina el resto de solución salina de la muestra, y con pinzas estériles se transfiere el cálculo o el tejido a un segundo tubo con 5 mL de solución salina estéril. Después de agitar para asegurarse un efecto de lavado razonable, la solución salina se decanta y la muestra se transfiere a un tercer tubo con 5 mL de solución salina y finalmente a un cuarto tubo con 5 mL de solución salina. Este último lavado con solución salina se cultiva cuantitativamente de la misma manera que el primero. El remanente de los 5 mL de solución salina del cuarto lavado se coloca junto con el cálculo en un mortero estéril.

Después de aplastar el cálculo (el tejido se muele en una procesadora de tejidos) en el líquido del cuarto lavado con solución salina, 0,1 mL de la suspensión se cultiva nuevamente en agar-sangre y agar-EMB. La diferen-

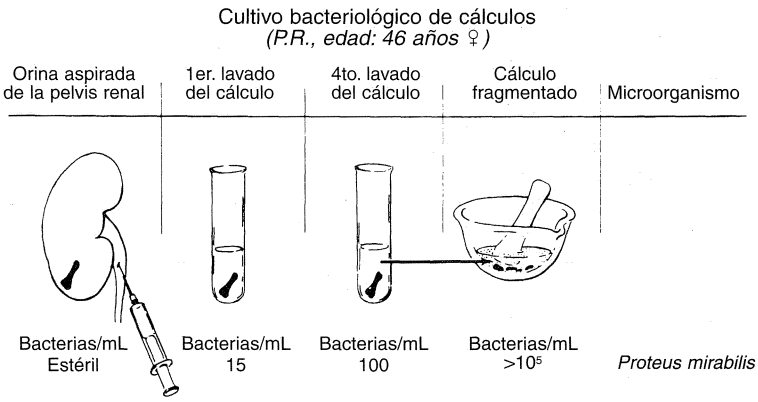


Fig. 14-15. Método de cultivo de cálculos durante la cirugía. Se aspira la orina para asegurar su esterilidad y un cálculo (o una porción de este) se coloca en 5 ml de solución salina fría. Véase el texto para la descripción de las técnicas bacteriológicas de lavado y fragmentación del cálculo. En este ejemplo, se observa que el número de microorganismos *Proteus mirabilis* en el cuarto lavado aumentó 1000 veces cuando el cálculo fue fragmentado, lo cual demuestra claramente que había grandes cantidades de bacterias dentro del cálculo. (De Nemoy NJ, Stamey TA: Surgical, bacteriological, and biochemical management of "infection stones". JAMA 1971;215:1470-1476.)

cia en los recuentos de colonias entre el primero y el cuarto lavado con solución salina representa el efecto de transferencia del lavado con solución salina sobre las bacterias presentes en la superficie del cálculo o tejido. La diferencia entre el cuarto lavado antes y después de aplastar el cálculo (o moler el tejido) representa la diferencia entre las bacterias de la superficie y las bacterias presentes dentro de la muestra. Un ejemplo de este método de cultivo de cálculos se ilustra en la figura 14-15; esta mujer de mediana edad había padecido IU recurrentes por *Proteus mirabilis* secundarias a un cálculo de estruvita en el polo inferior de su cáliz derecho. En la figura se indican los resultados del cultivo de este cálculo después de que fue extraído quirúrgicamente.

TÉCNICAS DE ESTUDIOS POR IMÁGENES

Indicaciones

Los estudios radiológicos son innecesarios para la evaluación de la mayoría de los pacientes con infecciones genitourinarias, pero en ciertos casos pueden ser útiles (cuadro 14-5). En estos pacientes, los estudios por imágenes radiológicas pueden determinar la presencia de procesos infecciosos agudos que requieren una intervención adicional o identificar la causa de infecciones complicadas.

Cuadro 14-5. *Indicaciones para la investigación radiológica en la pielonefritis clínica aguda*

- Antecedentes de cálculos, sobre todo cálculos de infección (de estruvita)
- Posible obstrucción ureteral (p. ej., por cálculos, estenosis ureteral, tumor)
- Necrosis papilar (p. ej., pacientes con anemia de células falciformes, diabetes mellitus grave, abuso de analgésicos)
- Mala respuesta a los agentes antimicrobianos apropiados después de 5-6 días de tratamiento
- Vejiga neuropática
- Antecedentes de cirugía genitourinaria que puede predisponer a la obstrucción, como reimplantación de uréteres o derivación ureteral
- Riñones poliquísticos en los pacientes en diálisis o con insuficiencia renal grave
- Microorganismos infectantes raros, como tuberculosis, hongos o microorganismos degradadores de urea (p. ej., *Proteus*)
- Diabetes mellitus

En primer término, los procedimientos radiológicos son necesarios en los pacientes con factores de riesgo que pueden requerir una intervención además del tratamiento antimicrobiano. **Una IU asociada con una posible obstrucción del aparato urinario debe evaluarse.** Estos son pacientes con cálculos, sobre todo cálculos de infección (estruvita), con tumores ureterales, con estenosis ureterales, con obstrucciones congénitas o con una operación genitourinaria previa, como un reimplante de uréter o procedimientos de derivación urinaria, que pueden haber causado la obstrucción. **La intervención urológica está indicada en los pacientes cuyos síntomas de pielonefritis clínica aguda persistan después de 5 a 6 días de tratamiento antimicrobiano apropiado; estos pacientes tienen a menudo abscesos perirrenales o renales.** Los pacientes con enfermedad poliquística del riñón que están en diálisis son particularmente propensos a desarrollar abscesos perirrenales. **Los pacientes con diabetes mellitus pueden experimentar complicaciones especiales de las IU; pueden padecer pielonefritis enfisematosa o necrosis papilar. Las papilas necróticas impactadas pueden causar una obstrucción ureteral aguda. Además, los pacientes con microorganismos raros, como tuberculosis y hongos, y microorganismos degradadores de urea (p. ej., especies de *Proteus*), deben ser examinados en busca de anomalías dentro del aparato urinario, como estenosis, masas fúngicas o cálculos que producen obstrucción.**

La segunda razón para la evaluación radiológica es diagnosticar un foco de persistencia bacteriana. **En pacientes cuya bacteriuria no se resuelve después del tratamiento antimicrobiano apropiado o que tienen una recidiva rápida de la infección, deben buscarse anomalías que causen persistencia bacteriana** (véase cuadro 14-2)**. Varios informes de mujeres con IU recurrentes demuestran, sin embargo, que las urografías excretoras son innecesarias para la evaluación rutinaria si se excluyen las mujeres que tienen factores de riesgo especiales** (Fair y col., 1979; Engel y col., 1980; Fowler y Pulaski, 1981; Fairchild y col., 1982). En ninguno de estos estudios se obtuvo del urograma excretor información que fuera útil para el manejo de los pacientes. Además, su prescindencia en la evaluación sistemática representa una economía sustancial.

A continuación se consideran las técnicas de obtención de imágenes que son útiles en las infecciones genitourinarias.

Radiografía simple de abdomen

La radiografía simple de abdomen (riñón, uréter y vejiga) es útil para la detección rápida de cálculos radioopacos y patrones gaseosos raros en la pielonefritis enfisematosa. Puede mostrar anomalías, como un psoas ausente o un contorno renal anormal, que sugieren absceso perirrenal o renal, pero estos hallazgos son inespecíficos.

Tomografías renales simples

Las tomografías renales simples muestran cálculos pequeños o poco calcificados a pesar de la presencia de gas por encima de ellos y de sombras fecales. Con este estudio pueden verse los cálculos de estruvita y de ácido úrico que contengan cantidades pequeñas de calcio, pero no con las radiografías simples de abdomen. Las tomografías también localizan los hallazgos (calcificaciones o gas) en el riñón.

Urograma excretor

El urograma excretor ha sido un examen de rutina para evaluar pacientes con infecciones complicadas, pero no es necesario en las infecciones no complicadas. Las características radiológicas de la pielonefritis clínica aguda se puntualizan en una sección posterior dedicada a este tema. El estudio de la urografía excretora es útil para determinar el sitio exacto y la magnitud de la obstrucción del tracto urinario; sin embargo, no es el mejor procedimiento para detectar hidronefrosis, pionefrosis o absceso renal.

Cistouretrografía miccional

La cistouretrografía miccional es un examen importante para evaluar el reflujo vesicoureteral. Puede usarse para estudiar pacientes con vejiga neuropática y los raros casos de mujeres con un divertículo uretral que causa infección persistente.

Ecografía renal

La ecografía renal es una técnica importante de obtención de imágenes renales, porque no es invasiva, es fácil de realizar y no presenta ningún riesgo por radiación o por el uso de agentes de contraste. Es particularmente útil para eliminar la posibilidad de una hidronefrosis asociada con la IU, pionefrosis y abscesos perirrenales. Una desventaja es que el estudio depende de la habilidad para la ejecución e interpretación que tenga el examinador. Además, puede ser técnicamente difícil en pacientes obesos o que tienen vendajes, sondas de drenaje o heridas abiertas sobre la zona de interés.

TC y RM

La TC y la RM son las modalidades radiológicas que ofrecen el mejor detalle anatómico, pero sus costos impiden que sean usados como procedimientos de screening. Son más sensibles que la urografía excretora o la ecografía para el diagnóstico de nefritis bacteriana focal aguda y abscesos renales y perirrenales (Kuhn y Berger, 1981; Mauro y col., 1982; Wadsworth y col., 1982; Soulen y col., 1989; Soler y col., 1997). Cuando se usa para localizar abscesos renales y perirrenales, la TC mejora el abordaje para el drenaje quirúrgico y permite accesos percutáneos. La RM no reemplazó a la TC en la evaluación de la inflamación renal, pero ha proporcionado algunas ventajas para delinear la extensión extrarrenal de la inflamación.

Estudios con radionúclidos

Los centellogramas con hipurán I 131 y glucoheptonato de tecnecio (Tc99m) se usan para detectar daño parenquimatoso focal, deterioro de la función renal y disminución de la perfusión renal en las infecciones renales agudas (McAfee, 1979). **Dos de los radioisótopos que se utilizaron para detectar infecciones renales o perirrenales son el galio 67 y el indio 111.**

El **galio** se ha empleado para diferenciar algunas infecciones superiores de las infecciones urinarias inferiores (Kessler y col., 1974; Hurwitz y col., 1976; Mendez y col., 1978, 1980; Patel y col., 1980). El modo exacto de localización del galio en los tejidos no es claro. Los posibles mecanismos sugeridos son la concentración dentro de leucocitos polimorfonucleares marcados, el pasaje de galio unido a proteínas a través de los capilares y un aumento de la vascularidad de la lesión. Los resultados negativos y positivos falsos limitan su utilidad (Hurwitz y col., 1976). Esta técnica también ha sido valiosa en la detección de nefritis bacterianas focales y de quistes renales infectados (Hoffer, 1980). El galio tiene la desventaja de que no permite diferenciar los procesos inflamatorios simples de la pielonefritis, la pionefrosis, el absceso perirrenal o los tumores renales (Hampel y col., 1980). Los resultados positivos falsos pueden ser causados por la acumulación del radioisótopo en el colon y en tejidos estériles en proceso de curación, en tanto que los resultados negativos falsos pueden ser el resultado de la acumulación normal de la sustancia en el hígado o el bazo, capaz de enmascarar las acumulaciones patológicas de pequeño tamaño.

Los **leucocitos marcados con indio 111** solo se acumulan en los sitios de inflamación y no en los riñones normales o en los tumores. Por ende, su presencia parece ser muy específica de inflamación. Los centellogramas con indio, sin embargo, tienen limitaciones. Deben obtenerse de 30 a 40 mL de sangre del paciente y marcar los leucocitos. La hiperalimentación y la hiperglucemia pueden impedir la acumulación en el sitio de inflamación, y la distribución de los leucocitos se encuentra alterada en los pacientes que han sufrido esplenectomía o irradiación de la médula ósea. Algunas investigaciones recomiendan que estos estudios se combinen con la ecografía abdominal, sobre todo cuando no hay signos de foco (Carroll B y col., 1981).

En general, **los estudios con radioisótopos son útiles cuando se sospecha un absceso intraabdominal pero no hay signos de foco, o en los casos en que la presunción clínica de absceso es alta pero los estudios ecográficos y de TC son dudosos o negativos** (Biello y col., 1979; Hampel y col., 1980). Además, como el centellograma con galio se realiza 48 horas después de la inyección y el centellograma con indio a las 24 horas, hay una demora considerable antes de que puedan interpretarse los estudios; por consiguiente, pueden no ser útiles en pacientes con enfermedad aguda.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

Eliminación inicial de la bacteriuria

El tratamiento de todas las IU debe tener como resultado una orina sin desarrollo bacteriano, lo cual ocurre en el curso de algunas horas si se usa el agente antimicrobiano apropiado (Stamey, 1980). Si la bacteriuria solo se reduce a recuentos bajos, incluso unos pocos centenares por mililitro o menos, casi con seguridad aumentarán estos recuentos; por lo que se refiere a la clasificación presentada anteriormente en este capítulo, la bacteriuria sigue sin resolverse. **El principio de ausencia de desarrollo bacteriano en la orina durante el tratamiento es la base de la terapéutica antimicrobiana efectiva; sin la eliminación inicial de la bacteriuria, no puede haber ningún tratamiento favorable y, además, no puede asegurarse fehacientemente que una bacteriuria postratamiento indique una IU recurrente.**

Debido a la duración actual del tratamiento, mucho más corto, de las infecciones sintomáticas inferiores, a menudo es difícil o imposible confirmar la ausencia de desarrollo en la orina durante el tratamiento. En estos casos, un cultivo positivo dentro de los pocos días de suspender el tratamiento probablemente indica una infección no resuelta en lugar de una infección recurrente.

Niveles séricos y niveles urinarios de agentes antimicrobianos

La curación de una IU depende de los niveles de antibiótico alcanzados en la orina, no en el suero. La concentración de agentes antimicrobianos útiles en suero y orina de adultos sanos se presenta en el cuadro 14-6, que demuestra que los niveles urinarios a menudo son varios centenares de veces mayores que los niveles séricos.

Los estudios clínicos (McCabe y Jackson, 1965; Stamey y col., 1965, 1974; Klastersky y col., 1974) han confirmado que los niveles urinarios y no las concentraciones séricas son importantes en la resolución de las IU. La cuestión de los niveles séricos y de los niveles urinarios es un problema práctico, porque el criterio de hacer pruebas de sensibilidad a agentes antibacterianos solo con las concentraciones alcanzables en el suero inhibe al médico de usar fármacos que son eficaces a nivel urinario, como la penicilina G oral para *E. coli* y *P. mirabilis* y la tetraciclina para *P. aeruginosa.*

Resistencia bacteriana

El cuadro 14-1 muestra que las dos causas más frecuentes de bacteriuria no resuelta son dos formas distintas de resistencia bacteriana. Debido a que la orina no debe mostrar desarrollo si se pretende curar la infección o si se quiere hacer la diferenciación entre persistencia bacteriana y reinfección, es importante conocer los mecanismos y los alcances de la resistencia bacteriana. Estos puntos se han revisado en detalle en otra parte (Stamey, 1980), pero aquí se hará un breve comentario.

Cuadro 14-6. *Niveles séricos y urinarios de antimicrobianos en adultos*

Antibiótico	*Dosis (mg)*	*Nivel máximo en suero (mg/L)*	*Porcentaje unido a proteína*	*$T_{1/2}$ del nivel máximo en suero (h)*	*Niveles medios en orina* (activos)(g/mL)*	*Dosis excretada en la orina (%)*	*Dosis activa en la orina (si difiere) (%)*
Ampicilina	250/6 h, vía oral	3 a los 2 h	15	1	350	42	–
Carbenicilina	764/6 h, vía oral	11-17 las 1,5 h	60	1,2	1.000	40	–
Cefalexina	250/6 h, vía oral	9 a las 2 h	12	0,9	800	98	–
Ciprofloxacina	500/12 h, vía oral	2,3 a las 1,2 h	35	3,9	200	30	–
Colistin	75/12 h, IM	1,8 a las 4 h	10	2	34	75	50
Gentamicina	1 mg/kg/8 h, IM (200 mg/día)	4 a la 1 h	Despreciable	2	125	80	–
Kanamicina	500/12 h, IM	18 a la 1 h	Despreciable	2	750	94	–
Levofloxacina	500 mg/día, vía oral	6,0 mg/L	30-50	6	No disponible	95	95
Ácido nalidíxico	1.000/6 h, vía oral	34 a las 2-23 h	85	1,5	75	79	5
Nitrofurantoína	100/6 h, vía oral	< 2		0,3	150	42	–
Norfloxacina	400/12 h, vía oral	1,5 a la 1,5 h	15	3,3	170	27	–
Penicilina G	500/6 h, vía oral	1 a la 1 h	60	0,5	300	20	–
Sulfametizol	250/6 h, vía oral		98	10	700	95	85
Clorhidrato de tetraciclina	250/6 h, vía oral	2-3 a las 4 h	31	6	500	60	–
Trimetoprima-sulfametoxazol	160-800/12 h, vía oral	1,7/32 a las 2 h	45/66	10/9	150/400	55/50	–/37
Trimetoprima	100/12 h, vía oral	1,0 a las 2-4 h	45	10	92	55	–

* Estas concentraciones urinarias medias se basan en la cantidad de fármaco biológicamente activo excretada por los riñones normales a una velocidad de flujo urinario de 1.200 mL/24 h. De Stamey TA: Pathogenesis and Treatment of Urinary Infections. Baltimore, Williams & Wilkins, 1980, p. 59, con modificaciones.

Desde el punto de vista terapéutico, la resistencia bacteriana puede dividirse en tres categorías: 1) la resistencia "natural", 2) la selección de mutantes resistentes dentro del aparato urinario durante el tratamiento y 3) la resistencia transferible, extracromosómica, mediada por plásmidos (factor R).

Resistencia natural

Resistencia natural simplemente se refiere a la ausencia de sustrato sensible al fármaco en algunas especies de bacterias. Por ejemplo, todas las especies de *Proteus* son resistentes a la nitrofurantoína y *E. fecalis* siempre es resistente a la cefalexina.

Mutantes resistentes

La selección de mutantes resistentes dentro del aparato urinario durante el tratamiento tiene un contexto clínico simple. Las pruebas de sensibilidad muestran que la población bacteriúrica es muy sensible a un fármaco antimicrobiano específico, pero dentro de las 48 horas de tratamiento la población sensible es reemplazada en la orina por una población igual de bacterias ($\geq 10^5$) de la cepa original que ahora es resistente al agente antimicrobiano. Las pruebas de sensibilidad, sin embargo, revelan que el microorganismo sigue siendo sensible a todos los antibióticos excepto el que se usó para el tratamiento. Puede demostrarse mediante estudios bacteriológicos especiales que el microorganismo resistente (el clon) estaba presente antes del contacto con el fármaco antimicrobiano, pero solo en cantidades equivalentes a un clon resistente por cada 10^5 a 10^{10} microorganismos, lo cual hace imposible detectar clínicamente su presencia antes del tratamiento.

¿Con qué frecuencia se encuentra el urólogo con esta selección de clones resistentes en el curso del tratamiento para una población bacteriúrica previamente sensible? **Se produce entre el 5 y el 10% de casos, lo cual claramente no es un factor insignificante, y debe ser considerada para resolver la bacteriuria.** La manera clásica de prevenir la selección de estos clones resistentes es tratar una infección sensible con dos o incluso tres agentes antimicrobianos simultáneamente. Aunque esto es necesario en el tratamiento de la tuberculosis, en la que una infección crónica del tejido plantea grandes dificultades al exceder la CIM de la cepa infectante, casi nunca es necesario en la IU, en la que la probabilidad de superar la CIM cien veces o más ocurre con muchos agentes antimicrobianos. **El tratamiento ideal de la IU incluye el aumento de la hidratación y la diuresis a fin de reducir la población bacteriana total antes de comenzar el tratamiento (con el propósito de disminuir la probabilidad de aparición de clones resistentes) y luego duplicar o triplicar la dosis del fármaco en las primeras 48 horas para exceder la CIM del microorganismo infectante tanto como sea posible a pesar de la hidratación. En teoría, el clínico debe seleccionar un agente antimicrobiano con una concentración urinaria que exceda el CIM por el margen más amplio posible, evitar las dosis insuficientes y hacer hincapié en el cumplimiento del paciente.**

Resistencia transferible

La resistencia a fármacos extracromosómica transferible, mediada por plásmidos (factor R) es más importante para el urólogo que la selección de clones resistentes dentro del aparato urinario porque 1) es mucho más frecuente, 2) la naturaleza transferible o "infecciosa" de los factores R produce múltiples cepas resistentes y torna más dificultoso el tratamiento y 3) la resistencia por el factor R solo ocurre en la flora fecal, nunca dentro del aparato urinario, lo que hace que en éste se pueda realizar un uso inteligente de fármacos antimicrobianos teniendo en cuenta su influencia sobre la flora fecal. Por ejemplo, la transferencia de resistencia por factor R a la nitrofurantoína es tan rara que casi nunca se ve; en el caso de las quinolonas (p. ej., norfloxacina y ciprofloxacina) nunca se ha demostrado transferencia de factor R. De tal modo, la *E. coli* resistente a múltiples fármacos en la flora fecal que ha infectado el aparato urinario casi siempre muestra sensibilidad a la nitrofurantoína o a las quinolonas. Varios efectos adversos y favorables de agentes antimicrobianos específicos sobre la flora fecal, especialmente en cuanto a la resistencia extracromosómica transferible, se tratan en detalle en la sección sobre profilaxis.

Factores que modifican la resistencia

La resistencia antimicrobiana es influida por la cantidad y la duración del antimicrobiano utilizado. Por ejemplo, el mayor uso documentado de fluoroquinolonas en el ámbito hospitalario se ha asociado directamente con la resistencia aumentada de las bacterias (particularmente *Pseudomonas*) a dichas fluoroquinolonas. La resistencia tiende a aumentar con la dosis del antimicrobiano y el tiempo de empleo. Gupta y col. (1999) determinaron la prevalencia y la tendencia de la resistencia a antimicrobianos entre los uropatógenos aislados de mujeres con cistitis aguda no complicada. En un período de 5 años, la prevalencia de resistencia a TMP-SMX, ampicilina y cefalotina aumentó significativamente, en tanto que la resistencia a nitrofurantoína y ciprofloxacina permaneció baja. Sin embargo, la resistencia de *E. coli* a fluoroquinolonas ha aumentado de menos del 1 al 7% en los pacientes hospitalizados (Ena y col., 1995). El uso previo de fluoroquinolonas y la presencia de enfermedad urológica subyacente fueron los determinantes más importantes para el desarrollo de cepas resistentes. Por fortuna, la reducción en la duración del tratamiento y de la dosis de fármaco puede llevar a la reemergencia de cepas más sensibles.

Agentes antimicrobianos

El mecanismo de acción, la cobertura confiable y las reacciones adversas comunes, las precauciones y las contraindicaciones de los antimicrobianos usados en el tratamiento de las IU se indican en los cuadros 14-7 a 14-9, respectivamente.

Trimetoprima-sulfametoxazol

La combinación TMP-SMX ha sido el antimicrobiano más ampliamente usado para el tratamiento de las IU agudas. La TMP sola es tan efectiva como la combinación en la mayoría de las infecciones no complicadas y puede acompañarse de menos efectos colaterales (Johnson y Stamm, 1989). El agregado de SMX, sin embargo, contribuye a la eficacia del tratamiento de las infecciones superiores a través de un efecto bactericida sinérgico y puede diminuir la aparición de resistencia (Burman, 1986). **La TMP sola o en combinación con SMX es efectiva contra la mayoría de los uropatógenos frecuentes, con la notable excepción de los enterococos y especies de *Pseudomonas*. Los fármacos que contienen TMP-SMX son baratos y ejercen efectos adversos mínimos sobre la flora fecal. Las desventajas son los efectos adversos relativamente frecuentes, que consisten sobre todo en erupciones cutáneas y trastornos gastrointestinales** (Cockerill y Edson, 1991).

Nitrofurantoína

La nitrofurantoína es eficaz contra la mayoría de los uropatógenos, como las enterobacterias, pero no es eficaz contra especies de *Pseudomonas* y *Proteus* (Iravani, 1991). **Se excreta rápidamente con la orina, pero no alcanza niveles terapéuticos en la mayoría de los tejidos, como los de los aparatos urinario y gastrointestinal. Por consiguiente, no es útil para las infecciones urinarias superiores, o las infecciones complicadas** (Wilhelm y Edson, 1987). Tiene efectos mínimos sobre la flora fecal y vaginal residente y se ha usado con eficacia en los regímenes profilácticos durante más de 30 años. **La resistencia bacteriana adquirida a este fármaco es sumamente baja.**

Cefalosporinas

Las tres generaciones de cefalosporinas tienen preparados orales que se han usado para el tratamiento de IU agudas (Wilhelm y Edson, 1987). En general, como grupo, la actividad es alta contra las enterobacterias. Sin embargo, las cefalosporinas no presentan actividad contra los enterococos. Una preocupación creciente con respecto al uso de estos agentes es la selección de enterococos resistentes a vancomicina. **Las cefalosporinas de primera generación tienen mayor actividad contra microorganismos grampositivos y las cefalosporinas de segunda generación tienen actividad contra los anaerobios. Las cefalosporinas de tercera generación son más activas contra los microorganismos gramnegativos adquiridos en la comunidad y nosocomiales que otros antibióticos β-lactámicos**. El costo debe limitar su uso a situaciones en las que es necesario el tratamiento parenteral y es probable la resistencia a los antibióticos estándar. Las cefalosporinas producen menos resistencia entre las bacterias fecales que las aminopenicilinas, pero la incidencia de vaginitis por *Candida* es casi la misma (Iravani, 1991).

Cuadro 14-7. *Mecanismo de acción de los antimicrobianos comunes usados para el tratamiento de las infecciones del aparato urinario*

Fármaco o clase de fármaco	*Mecanismos de acción*	*Mecanismo de resistencia al fármaco*
β-Lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, aztreonam)	Inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana	Producción de ß-lactamasa Alteración del sitio de unión de la proteína ligadora de penicilina Cambios en el tamaño de las porinas de la pared celular (disminuye la penetración)
Aminoglucósidos	Inhibición de la síntesis de proteína ribosómica	Regulación negativa de la captación del fármaco por la bacteria Producción bacteriana de enzimas modificadoras de aminoglucósidos
Quinolonas	Inhibición de la DNA-girasa bacteriana	Mutación en el sitio de unión de la DNA-girasa Cambios en el tamaño de las porinas de la pared celular (disminuyen la penetración) Excreción activa
Nitrofurantoína	Inhibición de varios sistemas enzimáticos bacterianos	No está completamente aclarado; desarrollo lento con la exposición prolongada
Trimetoprima-sulfametoxazol	Antagonismo con el metabolismo del folato bacteriano	Extrae folato del medio (enterococos)
Vancomicina	Inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana (con diferentes puntos de ataque que los β-lactámicos)	Alteración enzimática del peptidoglucano

Aminopenicilinas

En el pasado, se usaron con frecuencia la ampicilina y la amoxicilina para el tratamiento de IU, pero la aparición de resistencia hasta en el 30% de las cepas urinarias más frecuentes ha disminuido su utilidad (Hooton y Stamm, 1991). Los efectos de estos agentes sobre la flora fecal y vaginal normal puede predisponer a la reinfección con cepas resistentes y a menudo producen vaginitis por *Candida* (Iravani, 1991). El agregado del inhibidor de β-lactamasa clavulanato a la amoxicilina mejora en gran medida la actividad contra bacterias productoras de β-lactamasa, que son resistentes a la amoxicilina sola (amoxicilina - ácido clavulánico, 1984). Sin embargo, su alto costo y los efectos colaterales gastrointestinales frecuentes impiden su uso para el tratamiento de primera línea de las IU no complicadas. Los derivados de la penicilina de amplio espectro (p. ej., piperacilina, mezlocilina, azlocilina) mantienen la actividad de la ampicilina contra los enterococos y presentan actividad contra muchos bacilos gramnegativos resistentes a ampicilina. Esto los convierte en agentes de interés en pacientes con IU adquiridas nosocomialmente y como tratamiento

Cuadro 14-8. *Cobertura confiable de los antimicrobianos usados para el tratamiento de las infecciones urinarias por patógenos hallados habitualmente*

Antimicrobiano o clase de antimicrobianos	*Patógenos grampositivos*	*Patógenos gramnegativos*
Amoxicilina o ampicilina	*Streptococcus*	*Escherichia coli*
Amoxicilina con clavulanato	Enterococos	*Proteus mirabilis*
	Streptococcus	*E. coli*
Ampicilina con sulbactam	*Staphylococcus* (no el SARM)	*P. mirabilis*
	Enterococos	*Haemophilus influenzae, Klebsiella* spp.
Penicilinas antiestafilococo	*Streptococcus*	Ninguno
	Staphylococcus (no SARM)	La mayoría, incluso *Pseudomonas aeruginosa*
Penicilinas antiseudomonas	*Streptococcus*	
	Enterococos	
Cefalosporinas de primera generación	*Streptococcus*	*E. coli*
	Staphylococcus (no SARM)	*P. mirabilis*
		Klebsiella spp.
Cefalosporinas de segunda generación (cefamandol, cefuroxima, cefaclor)	*Streptococcus*	*E. coli, P. mirabilis*
	Staphylococcus (no SARM)	*H. influenzae, Klebsiella* spp.
Cefalosporinas de segunda generación (cefoxitina, cefotetán)	*Streptococcus*	*E. coli, Proteus* spp. (incluso indol +)
		H. influenzae, Klebsiella spp.
Cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima, ceftriaxona)	*Streptococcus*	La mayoría, incluso *Pseudomonas aeruginosa*
Aztreonam	Ninguno	La mayoría, incluso *Pseudomonas aeruginosa*
Aminoglucósidos	*Staphylococcus* (en orina)	La mayoría, incluso *Pseudomonas aeruginosa*
Fluoroquinolonas	*Streptococcus**	La mayoría, incluso *Pseudomonas aeruginosa*
Nitrofurantoína	*Staphylococcus* (no SARM)	Muchas enterobacterias (no *Providencia, Serratia, Acinetobacter*)
	Enterococos	*Klebsiella* spp.
Trimetoprima-sulfametoxazol	*Streptococcus*	La mayoría de las enterobacterias (no *P. aeruginosa*)
	Staphylococcus	
Vancomicina	Todos, incluso SARM	Ninguno

* Depende del agente antimicrobiano.
SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

parenteral inicial de una pielonefritis aguda complicada adquirida fuera del hospital, aunque los agentes más baratos son igualmente eficaces.

Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos, combinados con TMP-SMX o ampicilina, son los fármacos de primera elección para los pacientes con sepsis urinaria. Su nefrotoxicidad es bien conocida y, por ende, se recomienda el monitoreo cuidadoso de los pacientes con deterioro renal asociado a la infección. Se han instituido regímenes de aminoglucósidos de una vez por día para aumentar al máximo la muerte bacteriana, mejorar la relación concentración pico-CIM y reducir los efectos tóxicos (Nicolau y col., 1995). La administración de un aminoglucósido en una sola dosis diaria puede aprovechar no solo su gran capacidad de muerte bacteriana dependiente de la concentración, sino también otras dos características importantes: la toxicidad dependiente del tiempo y un efecto posantibiótico más prolongado (Gilbert, 1991; Zhanel y col., 1991). El régimen consiste en una dosis fija de 7 mg/kg de gentamicina o tobramicina. Posteriormente se hacen correcciones del intervalo entre dosis usando una sola concentración en suero y un nomograma diseñado para el monitoreo del tratamiento con aminoglucósidos una vez por día (fig. 14-16). Este régimen parece ser clínicamente eficaz, disminuye la incidencia de nefrotoxicidad y representa un método eficaz en relación con el costo para administrar aminoglucósidos por la reducción de los tiempos de servicios auxiliares y de las determinaciones de aminoglucósidos en el suero.

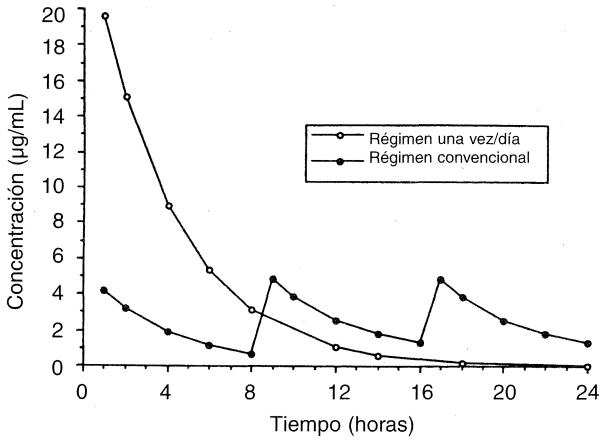


Fig. 14-16. Perfil simulado de concentración y tiempo de los regímenes de una vez por día (7 mg/kg/24 horas) y convencional (1,5 mg/kg/8 horas) en pacientes con función renal normal. (De Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP y col.: Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult pacients. Antimicrob Ag Chemother 1995;39:650-655.)

Aztreonam

El aztreonam solo tiene actividad contra los aerobios gramnegativos y, como todos los β-lactámicos, no es nefrotóxico. Su espectro de actividad, sin embargo, es me-

Cuadro 14-9. *Reacciones adversas frecuentes, precauciones y contraindicaciones de los antimicrobianos usados para el tratamiento de las infecciones urinarias*

Fármaco o clase de fármaco	*Reacciones adversas frecuentes*	*Precauciones y contraindicaciones*
Amoxicilina o ampicilina	Hipersensibilidad (inmediata o retardada) Diarrea (especialmente con ampicilina), trastornos GI CSMAA Erupción cutánea maculopapular (no por hipersensibilidad) Disminución de la agregación plaquetaria	Riesgo aumentado de erupción cutánea con enfermedades virales concomitantes, o tratamiento con alopurinol
Amoxicilina con ácido clavulánico	Igual que con amoxicilina o ampicilina	
Ampicilina con sulbactam	Aumento de la diarrea y trastornos GI que con amoxicilina/ácido clavulánico	
Penicilinas antiestafilococo	Igual que con amoxicilina/ampicilina Trastornos GI (con los agentes orales) Nefritis intersticial aguda (especialmente con meticilina)	
Penicilinas antiseudomonas	Igual que con amoxicilina/ampicilina Hipernatremia (estos fármacos se administran como sales de sodio; especialmente la carbenicilina, ticarcilina) Reacciones locales en el sitio inyección	Usar con cautela en los pacientes muy sensibles a la carga de sodio
Cefalosporinas	Hipersensibilidad (menos que con las penicilinas) Trastornos GI (con los agentes orales) Reacciones locales en el sitio de inyección CSMAA Prueba de Coombs positiva Disminución de la agregación plaquetaria (especialmente con cefotetán, cefamandol, cefoperazona)	**No debe usarse en pacientes con hipersensibilidad inmediata a penicilinas;** empleo cauteloso en pacientes con reacciones de hipersensibilidad retardada
Aztreonam	Hipersensibilidad (menos que con las penicilinas)	Menos de 1% de incidencia de reactividad cruzada en pacientes alérgicos a la penicilina o cefalosporinas; puede usarse con cautela en estos pacientes
Aminoglucósidos	Ototoxicidad, componentes vestibular y auditivo Nefrotoxicidad, uremia no oligúrica Bloqueo neuromuscular con los niveles altos	**Evitar en las pacientes embarazadas** Evitar, si es posible, en los pacientes con función renal severamente deteriorada, diabetes o insuficiencia hepática Usar con cautela en los pacientes con miastenia gravis (por la posibilidad de bloqueo neuromuscular) Usar con cautela junto con otros fármacos potencialmente ototóxicos y nefrotóxicos
Fluoroquinolonas	Efectos GI leves; mareos, vértigo; fotosensibilidad Efectos sobre el SNC, como mareos, temblores, confusión, trastornos del humor, alucinaciones Rupturas tendinosas	**Evitar en los niños o pacientes embarazadas debido a sus efectos artropáticos** El uso concomitante de antiácidos, hierro, cinc o sucralfato reduce en gran medida la absorción oral; **usar otro antimicrobiano o suspender el sucralfato mientras se administran quinolonas** Administrar las quinolones distanciadas por lo menos 2 horas de antiácidos o productos con hierro o cinc para asegurar la absorción adecuada Asegurar la adecuada hidratación del paciente Pueden aumentar significativamente los niveles plasmáticos de teofilina (la ciprofloxacina y la enoxacina parecen tener un efecto mayor que la norfloxacina o la ofloxacina); evitar el uso de quinolonas o monitorear estrictamente los niveles de teofilina Pueden disminuir el umbral convulsivo: evitar en los pacientes con epilepsia y en pacientes con otros factores de riesgo (medicaciones o enfermedades) que pueden disminuir el umbral convulsivo Monitorear los niveles de glucosa en los pacientes en tratamiento con antidiabéticos, ya que se han informado hipoglucemia e hiperglucemia con la administración simultánea de fluoroquinolonas y agentes antidiabéticos Puede aumentar los efectos de la warfarina; monitorear estrictamente las pruebas de coagulación

(Continúa)

Cuadro 14-9. *Reacciones adversas frecuentes, precauciones y contraindicaciones de los antimicrobianos usados para el tratamiento de las infecciones urinarias* (Cont.)

Fármaco o clase de fármaco	*Reacciones adversas frecuentes*	*Precauciones y contraindicaciones*
Nitrofurantoína	Trastornos GI Polineuropatía periférica; especialmente en pacientes con función renal deriorada, anemia, diabetes, desequilibrio electrolítico o carencia de vitamina B y debilitados Hemólisis en pacientes con deficiencia de G6PD Reacciones de hipersensibilidad pulmonar: pueden variar de agudas a crónicas y consisten en tos, disnea, fiebre y alteraciones intersticiales	No usar en pacientes con depuración de creatinina baja (< 40 ml/min) debido a que no se lograrán las concentraciones urinarias adecuadas Usar con cautela en pacientes predispuestos a polineuropatía periférica o con deficiencia de G6PD Monitorear estrictamente a los pacientes bajo tratamiento prolongado Evitar el uso concomitante de probenecid, que bloquea la excreción renal de nitrofurantoína Evitar el uso concomitante de magnesio o quinolonas, que son antagonistas de la nitrofurantoína
Trimetoprima-sulfametoxazol	Hipersensibilidad, erupción cutánea Trastornos GI Fotosensibilidad Toxicidad hematológica (pacientes con SIDA)	Mayor incidencia de todas las reacciones adversas en pacientes con SIDA y ancianos Evitar en las pacientes embarazadas Evitar en los pacientes que reciben warfarina; el uso concomitante puede elevar significativamente el tiempo de protrombina Riesgo aumentado de efectos hematológicos en pacientes con deficiencia de folato o G6PD Asegurar la hidratación adecuada para evitar la cristalización del fármaco en el aparato urinario
Vancomicina	Síndrome del "hombre rojo": rubor facial, fiebre, escalofríos, erupción cutánea, hipotensión (efecto histamínico) Nefrotoxicidad y/u ototoxicidad cuando se combina con otros fármacos nefrotóxicos y/u ototóxicos Reacciones locales en el sitio de inyección	Usar con cautela junto con otros fármacos potencialmente ototóxicos y nefrotóxicos

De McEvoy GK (ed.); American Hospital Formulary Service Drug Information. Bethesda, Md, American Society of Health-System Pharmacists, 1995. CSMAA, colitis seudomembranosa asociada a antibióticos; GI, gastrointestinal; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

nos amplio que el de las cefalosporinas de tercera generación. **Por ende, debe usarse principalmente en pacientes que son alérgicos a la penicilina.**

Fluoroquinolonas

Las fluoroquinolonas comparten un predecesor común, el ácido nalidíxico, e inhiben la DNA girasa, enzima bacteriana fundamental para la replicación. En este momento existen siete fluoroquinolonas con indicaciones para las IU en los Estados Unidos: ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, ofloxacina y norfloxacina. **Las fluoroquinolonas tienen un amplio espectro de actividad, lo cual las hace ideales para el tratamiento empírico de la IU** (Naber, 1989). **Son muy eficaces contra las enterobacterias, así como contra *P. aeruginosa*.** A pesar de su actividad in vitro contra los estafilococos, puede aparecer resistencia mientras el paciente se encuentra en tratamiento. La cobertura antiestreptocócica es mínima. La mayoría de las bacterias anaerobias son resistentes a estos fármacos y, por lo tanto, la flora vaginal y la flora fecal normales no son alteradas (Wright y col., 1993).

En la mayoría de las IU no complicadas, las fluoroquinolonas han sido solo ligeramente más eficaces que la TMP-SMX. Sin embargo, a medida que aumenta la resistencia a TMP-SMX, las fluoroquinolonas tienen ventajas evidentes para el tratamiento empírico de pacientes recientemente expuestos a antimicrobianos, para el tratamiento ambulatorio de IU complicadas o para los patógenos de difícil tratamiento, como *P. aeruginosa* (Dalkin y Schaeffer, 1988; Gupta y col., 1999). Pueden considerarse fármacos de primera línea en zonas en la que existe un significativo nivel de resistencia bacteriana (>20%) a agentes como la ampicilina y TMP-SMX. La resistencia bacteriana pareció ser rara inicialmente, pero se está informando cada vez con mayor frecuencia al uso indiscriminado de estos agentes (Acar y Francoual, 1990; Wright y col., 1993).

Todas las quinolonas pueden administrarse por vía oral, y ciprofloxacina, ofloxacina y levofloxacina también se pueden dar por vía parenteral (Lode, 1989). Estos fármacos no son nefrotóxicos, pero la insuficiencia renal prolonga la vida media en el suero, lo cual requiere la corrección de las dosis en los pacientes con una depuración de creatinina de menos de 30 mL/min. Las reacciones adversas son raras; los trastornos gastrointestinales son los más comunes. Se ha informado hipersensibilidad, reacciones cutáneas, reacciones leves del sistema nervioso central y del sistema nervioso periférico, e incluso insuficiencia renal aguda (Hootkins y col., 1989). La gatifloxacina fue causa de fotosensibilidad y prolongación del intervalo QTc, particularmente en pacientes ancianos (Gatifloxacin, 2000). La lomefloxacina se ha asociado con fotosensibilidad (Beringer y col., 1998). **La administración de fluoroquinolonas a animales inmaduros produjo daño al cartílago en desarrollo y, por consi-**

guiente, estos agentes están contraindicados actualmente en los niños, adolescentes y mujeres embarazadas o en lactación (Christ y col., 1988). **Existen importantes interacciones farmacológicas asociadas con las fluoroquinolonas. Los antiácidos que contienen magnesio o aluminio interfieren con la absorción de las fluoroquinolonas** (Davies y Maesen, 1989). **Ciertas fluoroquinolónas (la enoxacina y la ciprofloxacina) elevan los niveles plasmáticos de teofilina y prolongan su vida media** (Wright y col., 1993).

Elección de agentes antimicrobianos

Se ha demostrado que muchos agentes antimicrobianos son eficaces para el tratamiento de las IU. **Los factores importantes para la elección de un tratamiento empírico son si la infección es complicada o no, el espectro de actividad del fármaco contra el patógeno probable, los antecedentes de hipersensibilidad, los posibles efectos colaterales, como la toxicidad renal y hepática, y los costos.** Además, los efectos favorables o desfavorables del antimicrobiano sobre la flora vaginal y fecal son importantes en las mujeres con IU recurrentes. **La sensibilidad bacteriana y los costos de los antimicrobianos varían notablemente entre pacientes internados y ambulatorios a lo largo del país. Es indispensable, por lo tanto, que cada médico se mantenga al tanto de los cambios en la sensibilidad bacteriana y en los costos y que use información actualizada al escoger agentes antimicrobianos.**

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento necesaria para lograr la curación de una IU está relacionada con diversos factores, como magnitud y duración de la invasión tisular, concentración de bacterias en la orina, concentración del antimicrobiano alcanzable en la orina y factores de riesgo (véase más adelante) que dañan al huésped y a los mecanismos de defensa naturales.

Cistitis aguda sintomática

En las mujeres, la información acerca del tratamiento de 3 días a dosis plena ha sido especialmente bien documentada por Charlton y col. (1976), Fair y col. (1980), Norrby (1990), Osterberg y col. (1990), Hooton y col. (1991c, 1991d) y Warren y col. (1999) (cuadro 14-10). Comparado con 7 o 10 días de tratamiento, el tratamiento de 3 días parece ser óptimo porque no hay ninguna diferencia en las tasas de curación, los efectos colaterales se reducen y los costos disminuyen (Charlton y col., 1976; Ahlering y col., 1985; Kunin, 1985; McCue, 1986). Por consiguiente, parece razonable instituir en la mayoría de las mujeres ambulatorias que se presentan con IU no complicadas un tratamiento de 3 días con dosis plena y verificar que el microorganismo infectante original no esté presente en la orina en los análisis de seguimiento o cultivos 7 a 10 días después del tratamiento. El régimen de 7 días debe ser considerado en presencia de circunstancias atenuantes, como síntomas de más de 7 días de duración, IU reciente, edad superior a los 65 años, diabetes o embarazo.

La eficacia del tratamiento con una sola dosis se ha estudiado y revisado extensamente (Kunin, 1981; Souney y Polk, 1982; Hooton y col., 1985; Philbrick y Bracikowski, 1985; Gleckman RA, 1987; Zhanel y Ronald, 1988). El tratamiento con una dosis única se basa en la premisa de que la IU inferior es una infección de la mucosa superficial que puede ser curada con concentraciones muy

Cuadro 14-10. *Regímenes de tratamiento para la cistitis aguda*

Circunstancias	*Vía*	*Fármaco*	*Dosis (mg)*	*Frecuencia de las dosis*	*Duración (días)*
Mujeres					
Sanas	Oral	Ciprofloxacina	500	Cada 12 h	3
		Enoxacina	400	Cada 12 h	
		Levofloxacina	500	Todos los días	
		Lomefloxacina	400	Todos los días	
		TMP-SMX	160-800	Cada 12 h	
		TMP	100	Cada 12 h	
		Nitrofurantoína microcristalina	100	Cuatro veces por día	
		Norfloxacina	400	Cada 12 h	
Síntomas por >7 días, infección urinaria reciente, edad >65 años, diabetes, uso de diafragma		TMP-SMX	160-800	Cada 12 h	7
		o	Como anteriormente	Como anteriormente	
		Fluoroquinolona			
Embarazo	Oral	Amoxicilina	250	Cada 8 h	7
		Cefalexina	500	Cuatro veces por día	
		Nitrofurantoína microcristalina	100	Cuatro veces por día	
		TMP-SMX	160-800	Cada 12 h	
Hombres					
Sanos y < 50 años de edad	Oral	TMP-SMX	160-800	Cada 12 h	7
		o			
		Fluoroquinolona	Como anteriormente	Como anteriormente	

TMP, trimetoprima; TMP-SMX, trimetoprima-sulfametoxazol.

Modificado de Stamm WE, Hooton TM: Management of urinary tract infections in adults. N Engl J Med 1993; 329: 1328-1334. Copyright 1993 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.

altas de antimicrobianos en la orina. **El tratamiento con una sola dosis es conveniente y barato, pero la resolución de los síntomas es más lenta y los índices de fracaso** (Saginur y Nicolle, 1992) **y de recidiva son mayores que con el tratamiento más prolongado** (Fihn y col., 1988). En una excelente revisión de más de 300 ensayos clínicos de tratamiento con una sola dosis, de tratamiento de 3 días o de tratamiento de 7 días con TMP, TMP-SMX, fluoroquinolonas y β-lactámicos, se concluyó que, independientemente del antimicrobiano usado, el tratamiento con una dosis única no es tan eficaz como el tratamiento de 3 días (Warren y col., 1999). El costo de tratar una IU no solo involucra la evaluación inicial y el costo del fármaco, sino también lo que ocurre posteriormente.

En los hombres de menos de 50 años de edad, las IU son raras. Aunque puede estar presente una anomalía urológica subyacente y producir así una infección complicada, algunos estudios sugieren que las cepas uropatógenas de *E. coli* que causan pielonefritis en las mujeres también pueden ocasionar infecciones no complicadas (habitualmente cistitis) en los hombres (Spach y col., 1992). Los hombres sanos jóvenes que no tienen ningún factor de complicación detectable pueden ser tratados con una serie de 7 días de TMP-SMX, TMP o una fluoroquinolona (Stamm y Hooton, 1993). Si tienen una infección recurrente, debe procederse a la evaluación urológica. En los hombres de mayor edad, todas las IU deben tratarse como si fueran complicadas.

Pielonefritis aguda no complicada en las mujeres

Hasta que se reciben los resultados del cultivo y del estudio de sensibilidad a antimicrobianos, debe instituirse el tratamiento antimicrobiano de amplio espectro (cuadro 14-11). La coloración de Gram del sedimento urinario es útil para orientar la selección inicial del tratamiento antimicrobiano empírico. **Para una infección adquirida fuera del hospital en mujeres sin sepsis, náuseas ni vómitos, y que no están embarazadas, el tratamiento de 7 días por vía oral con una fluoroquinolona es más eficaz que la TMP-SMX** (Talan y col., 2000). **En las pacientes con infección adquirida en la comunidad que están lo suficientemente enfermas como para requerir hospitalización, se recomienda una fluoroquinolona parenteral, un aminoglucósido o una cefalosporina de amplio espectro** (Warren y col., 1999). **Muchos médicos administran una sola dosis parenteral de un antimicrobiano (ceftriaxona, gentamicina o una fluoroquinolona) antes de comenzar el tratamiento oral** (Israel y col., 1991; Pinson y col., 1994). **Si se sospecha una bacteria grampositiva, se recomienda amoxicilina o amoxicilina-ácido clavulánico** (Warren y col., 1999). **Si los microorganismos causales son cocos grampositivos, se aconseja ampicilina/sulbactam con un aminoglucósido o sin éste. Una vez que la paciente se estabiliza, del tratamiento parenteral puede pasarse al tratamiento oral durante un total de 10 a 14 días.**

Pacientes con infecciones no resueltas o complicadas

En pacientes que siguen siendo bacteriúricos aun bajo tratamiento antimicrobiano o que tienen anomalías estructurales o funcionales del aparato urinario o defensas anormales, debe usarse un régimen de 14 a 21 días de tratamiento antimicrobiano (Lerner, 1987; Ronald, 1987; Warren y col., 1999) (cuadro 14-12). **Si el paciente está levemente enfermo y puede ser tratado en forma ambulatoria, una fluoroquinolona es el fármaco de elección, de acuerdo con los datos de sensibi-**

Cuadro 14-11. *Regímenes de tratamiento de la pielonefritis aguda no complicada en las mujeres*

Circunstancias	*Vía*	*Fármaco*	*Dosis*	*Frecuencia de dosis*	*Duración (días)*
Paciente ambulatoria, moderadamente enferma, sin náuseas ni vómitos	Oral	TMP-SMX	160-800 mg	Cada 12 horas	10-14
		Ciprofloxacina	500 mg	Cada 12 horas	
		Enoxacina	400 mg	Cada 12 horas	
		Levofloxacina	500 mg	Cada 24 horas	
		Lomefloxacina	400 mg	Cada 24 horas	
		Norfloxacina	400 mg	Cada 12 horas	
Paciente internada gravemente enferma, posible sepsis	Parenteral	TMP-SMX	160-800 mg	Cada 24 horas	14
		Ampicilina y gentamicina	1 g	Cada 6 horas	
			1,5 mg/kg de peso corporal	Cada 8 horas	
		Ciprofloxacina	200-400 mg	Cada 12 horas	
		Levofloxacina	500 mg	Cada 24 horas	
		Ceftriaxona	1-2 g	Cada 24 horas	
		Administrar hasta estar afebril, luego tomar TMP-SMX o una fluoroquinolona por vía oral			
Embarazada	Parenteral	Ceftriaxona	1-2 g	Cada 24 horas	14
		Ampicilina y gentamicina	1 g	Cada 6 horas	
			1 mg/kg de peso corporal	Cada 8 horas	
		Aztreonam	1 g	Cada 8-12 horas	
		Administrar hasta estar afebril, luego tomar:			
	Oral	Cefalexina	500 mg	Cada 12 horas	

TMP-SMX, trimetoprima-sulfametoxazol.

Modificado de Stamm WE, Hooton TM: Management of urinary tract infections in adults. N Engl J Med 1993;329:1328-1334. Copyright 1993 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.

Cuadro 14-12. *Regímenes de tratamiento de las infecciones urinarias complicadas*

Circunstancias	*Vía*	*Fármaco*	*Dosis*	*Frecuencia de dosis*	*Duración (días)*
Paciente ambulatorio, moderadamente enfermo, sin náuseas ni vómitos	Oral	Ciprofloxacina	500 mg	Cada 12 horas	10-14
		Enoxacina	400 mg	Cada 12 horas	
		Levofloxacina	500 mg	Cada 24 horas	
		Lomefloxacina	400 mg	Cada 24 horas	
		Norfloxacina	400 mg	Cada 12 horas	
Paciente internado gravemente enfermo, posible sepsis	Parenteral	Ampicilina	2 g	Cada 6 horas	14-21
		Gentamicina	1,5 mg/kg de peso corporal	Cada 8 horas	
		Ciprofloxacina	400 mg	Cada 12 horas	
		Levofloxacina	500 mg	Cada 24 horas	
		Ceftriaxona	1 g	Cada 24 horas	
		Ticarcilina-clavulanato	3,1 g	Cada 8 horas	
		Imipenem-cilastatina	500 mg	Cada 6-8 horas	
		Aztreonam	1 g	Cada 8 horas	
		Administrar hasta estar afebril, luego tomar una fluoroquinolona por vía oral			

Modificado de Stamm WE, Hooton TM: Management of urinary tract infections in adults. N Engl J Med 1993;329:1328-1334. Copyright 1993 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.

lidad in vitro. Si el paciente tiene una infección más grave, debe administrarse inicialmente el tratamiento parenteral de amplio espectro (véase antes), seguido por el tratamiento oral. El tratamiento que se extiende más de 6 semanas no parece ser superior al régimen de 14 a 21 días.

Profilaxis antimicrobiana para los procedimientos transuretrales

En los pacientes con una IU preoperatoria conocida se deben erradicar las infecciones antes de comenzar el procedimiento; por ende, en estos pacientes los antimicrobianos previos a la operación son terapéuticos y no profilácticos. La omisión de erradicar la bacteriuria produce bacteriemia en el 50% de los casos (Morris y col., 1976).

Pacientes con riesgo de endocarditis

No hay ninguna duda de que debe administrarse profilaxis antibiótica contra la endocarditis infecciosa en los pacientes con prótesis valvulares o cardiopatía valvular en quienes se va a efectuar un procedimiento genitourinario. Estas pautas se han publicado en muchos lugares (Abrabomwicz, 1984; Durack, 1990). Para los procedimientos genitourinarios transuretrales, como cateterización, manipulación del catéter, cistoscopia y dilatación uretral, los regímenes son como sigue:

1. *Adultos.* Ampicilina 2 g más gentamicina 1,5 mg/kg de peso corporal (sin exceder los 80 mg) por vía intramuscular, media hora antes del procedimiento o por vía intravenosa inmediatamente antes del procedimiento, seguidos por amoxicilina por vía oral, 1,5 g, 6 horas después de la dosis inicial. Alternativamente, el régimen parenteral puede repetirse una vez, 8 horas después de la dosis inicial.
2. *Adultos alérgicos a la penicilina.* Vancomicina, 1 g, administrada lentamente por vía intravenosa en el curso de 1 hora más gentamicina 1,5 mg/kg de peso corporal (sin exceder los 80 mg) por vía intramuscular o intravenosa, 1 hora antes del procedimiento. Este régimen puede repetirse una vez, 8 horas después de la dosis inicial.

Pacientes sin riesgo de endocarditis

El problema de la profilaxis antimicrobiana sistémica en pacientes a quienes se les realizarán procedimientos endoscópicos y que no tienen trastornos valvulares cardíacos es motivo de discusión.

Si no se usa ningún agente antimicrobiano preoperatorio o posoperatorio en la resección transuretral de la próstata (TURP), se encuentra bacteriuria posoperatoria en el 11 a 45% de los pacientes hasta 1 mes después (Morris y col., 1976; Gibbons y col., 1978; Matthew y col., 1978; Hargreave y col., 1982). Por el momento, la mayoría de los estudios de profilaxis han usado diversos antimicrobianos preoperatoriamente y fueron continuados hasta la extracción del catéter (Lacy y col., 1971; Gibbons y col., 1978; Nielsen y col., 1981), o los antimicrobianos se comenzaron antes de la operación y se prosiguieron durante 5 días a 3 semanas (González y col., 1976; Morris y col., 1976; Matthew y col., 1978; Falkiner y col., 1983). Todos estos estudios, salvo uno (Gibbons y col., 1978), sugieren que las IU posoperatorias disminuyen del 26-42% al 0-12% cuando se usan diversos agentes antimicrobianos en forma profiláctica (Morris y col., 1976; Lacey y col., 1971; Matthew y col., 1978; Nielsen y col., 1981; Hargreave y col., 1982). En el único estudio que no mostró disminución (Gibbons y col., 1978), la incidencia de IU pos-TURP en pacientes que no recibieron ningún antimicrobiano profiláctico fue del 11%, una tasa muy baja en comparación con otros ensayos. Además, en ese estudio, los catéteres fueron extraídos rutinariamente al segundo día del posoperatorio; esto puede explicar la baja incidencia de infecciones en los controles. La mayoría de los otros estudios no especifica la duración del drenaje con catéter, pero puede inferirse que habitualmente era más largo que el citado en el trabajo de Gibbons.

Revisando estos estudios, pueden hacerse varias observaciones relativas a la profilaxis de las IU posoperatorias. Primero, en los estudios en los que los pacientes fueron asignados al azar a grupos que recibieron y no recibieron la profilaxis antibiótica, entre el 6 y 12% de los pacientes que se creía que no tenían desarrollo en la orina finalmente se excluyeron porque su orina preoperatoria estaba inesperadamente infectada (González y col., 1976; Morris y col., 1976; Gibbons y col., 1978; Hargreave y col., 1982). Este 6 a 12% de incidencia de infecciones se encontró en los pacientes sometidos a TURP después de la exclusión de los pacientes con catéteres y de los pacientes con otras causas de una probabilidad alta de infección. Segundo, en los pacientes control que no tenían desarrollo en la orina al cabo de 24 horas de la extracción del catéter, 7 a 15% estaban infectados 1 mes después (Gonzalez y col., 1976; Gibbons y col., 1978; Matthew y col., 1978). Se infiere que "ningún desarrollo" significa que se obtuvieron menos de 10^4 microorganismos (Gibbons y col., 1978) o de 10^5 microorganismos (González y col., 1976; Matthew y col., 1978) en el urocultivo. Los datos precedentes sugieren que la orina realmente no estaba exenta de bacterias o bien que los hombres sometidos a TURP tienen una susceptibilidad aumentada a IU en el período inmediatamente siguiente a la extracción del catéter. Esto último es sugerido por otros estudios que demuestran que los catéteres permanentes se asocian con una mayor colonización de la uretra y el meato (Bultitude y Eykyn, 1973; Garibaldi y col., 1980). Tercero, ningún estudio hasta la fecha ha implicado profilaxis que se comenzara solo la tarde anterior a la extracción del catéter o en la mañana de efectuarla.

Aunque las investigaciones realizadas hasta la fecha no dan una respuesta definitiva acerca de si se debe usar profilaxis antimicrobiana de rutina en el paciente sano sometido a TURP, puede hacerse un enfoque racional de la profilaxis. Para abordar esta cuestión, la profilaxis se ha de dividir en dos partes: la profilaxis para prevenir la bacteriemia operatoria y perioperatoria; y la profilaxis para prevenir las IU posoperatorias.

Probablemente, no es necesaria ninguna profilaxis para prevenir la bacteriemia en el paciente que no tiene desarrollo en el urocultivo preoperatorio y no es portador de ningún microorganismo gramnegativo en la uretra ("ningún desarrollo" debe significar < 100 bacterias/mL, no < 10^4/mL o 10^5/mL). Lamentablemente, si no se conocen estos datos, o si los resultados del cultivo no están disponibles antes de la operación, puede considerarse que del 6 al 12% de los pacientes tienen una bacteriuria no sospechada y una probabilidad hasta del 66% de sufrir bacteriema si no se los trata profilácticamente del modo adecuado. Puede administrarse una cefalosporina de primera generación, gentamicina o una fluoroquinolona varias horas antes de la aparición y durante las 24 horas posteriores.

Debe asumirse que cualquier paciente con un catéter permanente está infectado, y se ha de lograr que no haya desarrollo en el urocultivo preoperatorio mediante la administración de por lo menos dos dosis de un fármaco que tenga cobertura amplia contra microorganismos gramnegativos. (Probablemente un aminoglucósido producirá ausencia de desarrollo en la mayoría de los casos, a menos que se hayan dado múltiples tratamientos antimicrobianos previos o el paciente haya tenido una hospitalización larga, caso en el cual se deben obtener pruebas de sensibilidad a antimicrobianos.)

Para prevenir una IU posoperatoria, habitualmente asociada al catéter, puede llevarse a cabo un manejo similar al descrito para la extracción de catéteres. Se comenzará con un agente antimicrobiano de amplio espectro (una fluoroquinolona o TMP-SMX) la tarde antes de la extracción del catéter y se continuará durante los 3 a 5 días posteriores. Debe obtenerse un urocultivo en el momento en que se extrae el catéter y en la visita posoperatoria al consultorio. Este tratamiento antimicrobiano más corto debe mantener en un mínimo la emergencia de microorganismos resistentes y disminuir los gastos del paciente.

Profilaxis antimicrobiana para la biopsia prostática transrectal con aguja

Las complicaciones infecciosas de la biopsia transrectal son cistitis, prostatitis, epididimitis, pielonefritis, abscesos locales, osteomielitis y sepsis. Se ha informado que 5 minutos después de la biopsia transrectal, el 76% de los pacientes (16 de 21) tenía bacteriemia demostrada por hemocultivo (Ashby y col., 1978). Más de la mitad de los microorganismos aislados en este estudio eran anaerobios (principalmente especies de *Bacteroides* y estreptococos anaerobios). Los enemas de limpieza simples con yodopovidona no modifican las complicaciones infecciosas asociadas con el procedimiento, pero varios estudios demostraron que la profilaxis antimicrobiana adecuada puede prevenirlas (Ashby y col., 1978; Crawford y col., 1982).

Aunque se ha sugerido que el metronidazol más ampicilina o TMP-SMX administrado después de la intervención es una profilaxis satisfactoria para la biopsia transrectal, se encontraron microorganismos resistentes a ambos fármacos (Ashby y col., 1978). El autor comprobó que una fluoroquinolona administrada varias horas antes del procedimiento y continuada durante 24 horas después es eficaz.

Bacteriuria asintomática

La diferencia entre las infecciones sintomáticas y las detectadas en los estudios de screening para bacteriuria asintomática se considera en este capítulo y en el capítulo 57, Anomalías y cirugía de la unión pieloureteral en niños (en relación con lactantes y niños). Existen evidencias en los adultos (Asscher y col., 1969a) y en los niños (Savage y col., 1975; Lindberg y col., 1978) de que, aunque el 80% de las bacteriurias asintomáticas pueden curarse con un régimen de 7 días con un antimicrobiano oral, las tasas de curación a largo plazo no son mejores que las obtenidas con placebo, debido a las reinfecciones en los pacientes tratados y a las curaciones espontáneas en los sujetos no tratados.

Es más, el tratamiento de las infecciones asintomáticas que a menudo se asocian con una *E. coli* autoaglutinante que ha perdido sus antígenos polisacáridos O de superficie (Lindberg y col., 1975), es seguido a menudo de una nueva infección por *E. coli* con antígenos de superficie intactos, que al parecer son los responsables de los síntomas agudos. Por esta razón, a menos que un paciente consienta en emprender un régimen profiláctico a largo plazo para prevenir las reinfecciones, legítimamente se puede estar en contra de tratar una infección asintomática solo para lograr ausencia de desarrollo en la orina durante un período corto. Esto puede ser especialmente válido en el paciente geriátrico con bacteriuria asintomática, en quien los efectos colaterales potenciales de un tratamiento antimicrobiano innecesario pueden representar un riesgo sustancial.

Algunos pacientes con bacteriuria asintomática pueden sentirse mejor cuando se trata su bacteriuria, aunque no tengan ningún síntoma específico del aparato urinario. Aproximadamente un tercio de los pacientes con bacteriuria asintomática desarrolla síntomas agudos dentro de los 12 meses de la detección si no se tratan (Asscher y col., 1969a; Gaymans y col., 1976). **La infección por especies de *Proteus* produce cálculos de estruvita si se dejan sin tratar durante períodos largos y, por consiguiente, las especies de *Proteus* deben erradicarse. Además, se han de tratar los pacientes con riesgo de morbilidad aumentada por bacteriuria, como los pacientes con diabetes grave, las mujeres embarazadas y otros** (véase la siguiente sección: Factores que aumentan la morbilidad y la mortalidad, para una exploración de estos temas.)

FACTORES QUE AUMENTAN LA MORBILIDAD Y LA MORTALIDAD

El cuadro 14-13 enumera los pacientes que tienen riesgo de morbilidad grave o de deterioro de la función renal y/o formación de cicatrices por IU. El urológo debe ser particularmente enérgico para resolver las IU en los pacientes pertenecientes a esas categorías. Cada una de ellas se considera brevemente en esta sección.

Cuadro 14-13. *Problemas especiales que ponen a los pacientes en riesgo de morbilidad grave o de producción de cicatrices renales**

Obstrucción
Bacterias degradadoras de urea que causan cálculos renales de estruvita
Anomalías congénitas del aparato urinario que se infectan secundariamente
Drenaje con catéter
Necrosis papilar renal
Diabetes, sobre todo con la pielonefritis enfisematosa
Lesión de la médula espinal con vejigas de alta presión
Embarazo
Prostatitis bacteriana aguda

* La pielonefritis aguda, el absceso perirrenal y la septicemia a gramnegativos agregan morbilidad y riesgo importante a cualquiera de los cuadros.

Obstrucción

Las obstrucciones son con frecuencia metabólicas o iatrogénicas y fundamentalmente evitables. Se incluyen en esta categoría los cálculos de oxalato de calcio que causan obstrucción aguda, pero que secundariamente se colonizan durante el curso de los intentos infructuosos de extraer el cálculo. Los pacientes sensibles a las reinfecciones del aparato urinario y que también forman cálculos de oxalato de calcio pueden desarrollar una obstrucción aguda y IU en ausencia de intervenciones urológicas.

Se ha observado pérdida grave de la función renal en hombres con megauréteres que tenían función renal entre adecuada y buena y ninguna infección antes de que fueran operados para "mejorar" el drenaje renal; después de la operación, se obstruyeron e infectaron y finalmente necesitaron diálisis y trasplante. No debe olvidarse que 15 de los 22 pacientes con insuficiencia renal terminal (Schechter y col., 1971), cuya causa primaria era una pielonefritis crónica, tenían "enfermedad obstructiva importante o litiasis que precedió el episodio inicial de infección del aparato urinario en cada uno de ellos".

Bacterias degradadoras de urea que producen cálculos renales de estruvita

Si una IU recurrente en un adulto es causada por *E. coli*, las consecuencias, además de la morbilidad sintomática, habitualmente no son graves. Sin embargo, el médico debe ser cauteloso en el paciente con bacteriuria por *P. mirabilis* que recidiva poco después de suspender el tratamiento antimicrobiano (fig. 14-17). Es cierto que *P. mirabilis* no es una causa rara de bacteriuria (aproximadamente el 25% de las personas son portadoras de este microorganismo en su flora fecal normal) y la mayoría de los pacientes con cistitis por *P. mirabilis* no forma cálculos de estruvita. Pero sí se desarrollan cálculos de estruvita en los pacientes que tienen una infección prolongada con *P. mirabilis*, infección que a menudo es asintomática o mínimamente sintomática. ***P. mirabilis* produce una intensa alcalinización de la orina, con precipitación de sales de calcio, magnesio, amonio y fosfatos y la formación posterior de cálculos renales de estruvita ramificados. Las consecuencias bacteriológicas son muy importantes, porque las bacterias persisten dentro de estos cálculos de estruvita aun cuando la orina no muestre desarrollo** (véase fig. 14-14). **En efecto, los cálculos de infección de estruvita, junto con los ocasionales cálculos de oxalato o de apatita que son secundariamente colonizados, constituyen la causa principal de persistencia bacteriana en las mujeres en ausencia de uremia.** En la mayoría de estos pacientes con cálculos de estruvita, la bacteriuria recidiva casi inmediatamente después de suspender el tratamiento antimicrobiano, habitualmente dentro de los 5 a 7 días (véase fig. 14-16).

Estos cálculos pueden causar daño renal grave. La figura 14-18 muestra una radiografía simple de una mujer de raza blanca de 52 años de edad, cuya enfermedad fue descubierta por su médico familiar cuando encontró piuria durante el examen realizado por una enfermedad febril,

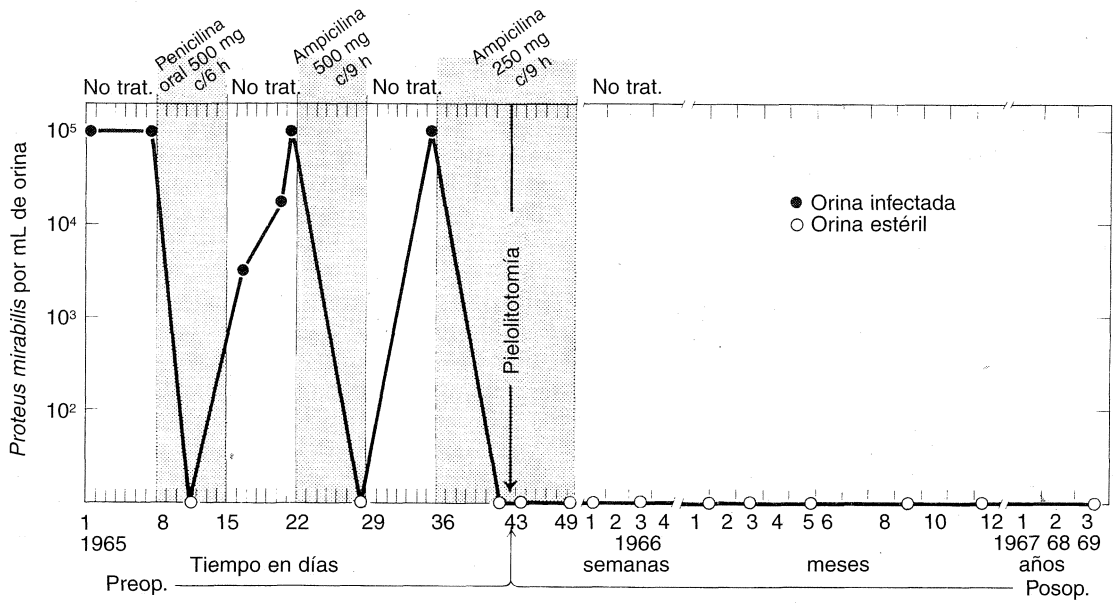


Fig. 14-17. Evolución bacteriológica preoperatoria y posoperatoria de una mujer de 39 años de edad con un cálculo de infección causado por *P. mirabilis*. Adviértase que la erradicación de la infección se logró sólo después de la extracción del cálculo (80% estruvita y 20% apatita), y que en ausencia de reinfección con bacterias degradadoras de urea, no aparecieron más cálculos (De Nemoy NJ, Stamey TA: Surgical, bacteriological y biochemical management of "infection stones". JAMA 1971;215:1470-1476.)

de tipo gripal, acompañada de dolor de espalda leve. La paciente nunca había experimentado dolor lumbar localizado; su urocultivo presentó solo 10^4 *P. mirabilis* por mililitro. La figura 14-19 corresponde a un urograma intravenoso de 20 minutos y la figura 14-20 a una biopsia del riñón izquierdo en el momento de extirpar el cálculo coraliforme. En la figura 14-20 se observan los glomérulos hialinizados, los túbulos renales destruidos, el infiltrado inflamatorio y la esclerosis periglomerular temprana. En el momento de la cirugía, el cultivo de los cálculos renales izquierdo y derecho mostró grandes cantidades de *P. mirabilis* cuando los cálculos fueron fragmentados (véase fig. 14-14). Los agentes antimicrobianos se suspendieron 4 semanas después de la extracción de los cálculos, y la orina mostró desarrollo durante los 3 años transcurridos desde la operación. El nivel de creatinina no se modificó de su valor preoperatorio de 1,2 mg/dL.

Cuando se usa litotripsia por onda de choque electrohidráulica (*electrohydraulic shock wave lithotrypsy*, LOCE) para fragmentar cálculos de infección, el paciente debe mantenerse bajo tratamiento antimicrobiano apropiado hasta que se eliminan los fragmentos. A veces, el tratamiento antimicrobiano a largo plazo puede lograr la erradicación de la bacteriuria aun cuando algunos fragmentos persisten después de la LOCE, probablemente porque las ondas de choque han hecho más sensibles al

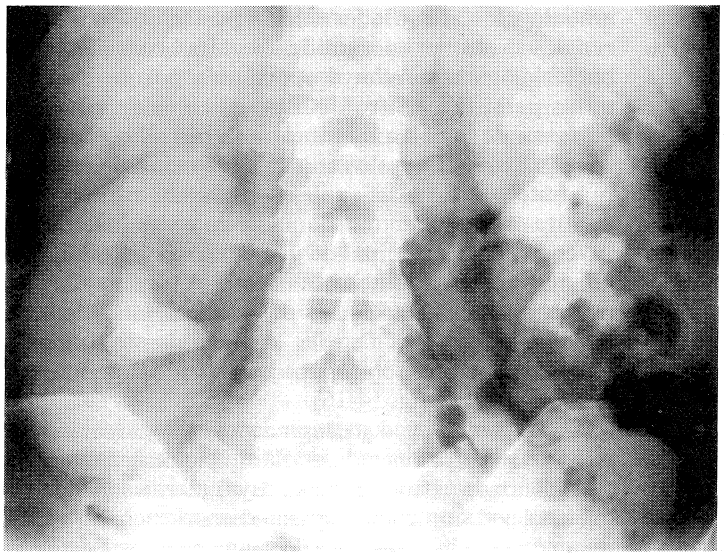


Fig. 14-18. Radiografía simple de una mujer de 52 años de edad con cálculos de infección de estruvita bilaterales, causados por *P. mirabilis*.

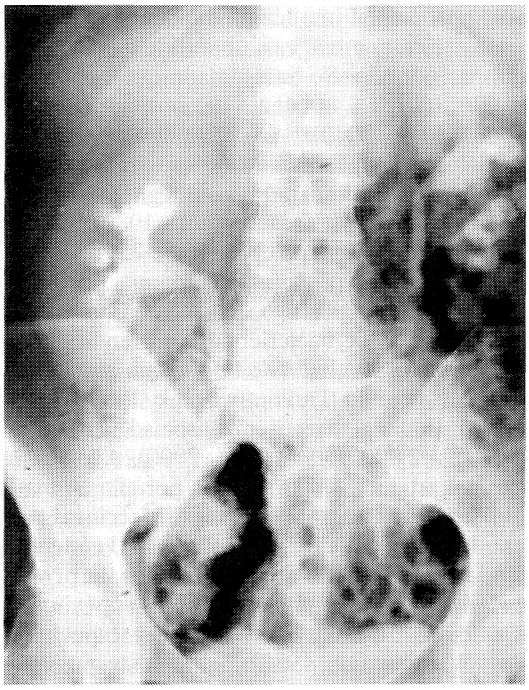


Fig. 14-19. Radiografía de veinte minutos de la urografía excretora preoperatoria de la paciente mostrada en la figura 14-11. El riñón izquierdo con el cálculo coraliforme parece excretar menos el medio de contraste que el riñón derecho. Ninguno de los dos uréteres está obstruido por debajo de las pelvis renales.

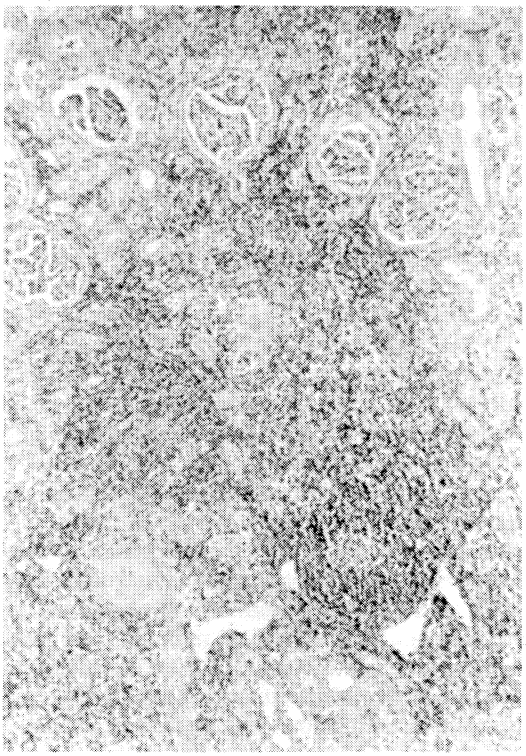


Fig. 14-20. Biopsia al azar del riñón izquierdo en el momento de la nefrolitotomía anatrófica. El intenso infiltrado intersticial con células inflamatorias, la esclerosis periglomerular y los glomérulos hialinizados son fácilmente observables.

tratamiento antimicrobiano a las bacterias atrapadas (Michaels y col., 1988). **Si se usa cirugía percutánea o a cielo abierto, deben eliminarse todas las partículas residuales de cálculos de estruvita en el momento de la operación para prevenir una bacteriuria recurrente producida por la persistencia bacteriana en el cálculo.** Rocha y Santos (1969) demostraron que la inmersión de estos cálculos en yodo y alcohol durante 6 horas no destruye a las bacterias localizadas dentro del interior del cálculo. La importancia de conocer este hecho es doble: 1) las bacterias no pueden ser eliminadas con el tratamiento antimicrobiano, aunque la orina no muestre desarrollo durante meses o incluso años (Shortliffe y col., 1984); y 2) cualquier fragmento que no sea eliminado en el momento de la extirpación quirúrgica deja bacterias residuales dentro de los intersticios del cálculo; estas bacterias aseguran la recidiva del cálculo coraliforme con su consecuente morbilidad.

Si quedan fragmentos después de la cirugía, debe dejarse colocado un catéter de polietileno pequeño, con múltiples orificios, para la irrigación posoperatoria con solución de Renacidin® o Suby G®. Usando esta técnica y tomografías simples posoperatorias para detectar fragmentos residuales pasados por alto en las radiografías intraoperatorias, Silverman y Stamey (1983) publicaron los resultados de 44 riñones consecutivos en 40 pacientes con cálculos de infección de estruvita confirmados. En un seguimiento promedio de 7 años, hubo una recidiva de cálculo de 4 mm en el riñón izquierdo (véanse figs. 14-17 a 14-19) en un paciente cuya orina no había mostrado nunca desarrollo durante 14 meses después de suspendido el tratamiento y de quien se pensaba que la calcificación estaba alrededor de una papila radiolúcida. Ninguno de los pacientes tuvo persistencia bacteriana después de la operación; los agentes antimicrobianos se suspendieron en todos los pacientes al cabo de unas pocas semanas del alta. Entre 7 infecciones registradas en los años posteriores a la operación, solo una fue producida por *P. mirabilis,* infección que nunca se repitió después de 10 días de tratamiento.

Finalmente, debe subrayarse que los cálculos de estruvita, que por lo general contienen alrededor de 80% de estruvita y 20% de apatita, a menudo contienen poco calcio y son pasados fácilmente por alto en las radiografías simples de abdomen, a menos que los riñones estén libres por completo de gas y heces que los oculten. Por lo tanto, en la mayoría de los pacientes con infección recurrente por *P. mirabilis* se justifica una tomografía simple o una ecografía renal. Además, una vez que todos los fragmentos han sido extirpados quirúrgicamente o se han disuelto y el paciente demuestra no tener desarrollo en los urocultivos después de suspender el tratamiento antimicrobiano (prueba final de una cirugía efectiva), el paciente debe ser seguido bacteriológicamente en caso de que ocurra una reinfección con una nueva cepa de bacterias degradadoras de urea.

Anomalías congénitas del aparato urinario

Cualquier mujer con susceptibilidad biológica a la bacteriuria recurrente (véase más adelante) o un hom-

bre con una IU que también tiene una anomalía congénita puede desarrollar una infección secundaria de la anomalía (véase cuadro 14-2). Cuando esto ocurre, la bacteriuria recurrente es producida característicamente por el mismo microorganismo, hasta que se extirpa la estructura anómala colonizada. Casi invariablemente después de la resección quirúrgica, sin embargo, si una mujer es seguida el tiempo suficiente, las reinfecciones aparecen una vez más. Estas anomalías consisten en duplicaciones no funcionantes del sistema colector renal que acompañan a los uréteres ectópicos. Friedland y Stamey (1974) informaron un caso en el que la bacteriuria por *P. aeruginosa* había estado constantemente presente durante varios años. La resección completa de la duplicación ureteral con su orificio ureteral ectópico en la uretra solucionó la infección urinaria recurrente por *P. aeruginosa*, pero el paciente tuvo reinfecciones con *E. coli* durante los 10 años posteriores.

Otras anomalías son los divertículos pericalicinales que pierden su libre comunicación con la orina de la pelvis renal (pero que excretan bacterias en la orina), los quistes del uraco de la cúpula vesical, el riñón en esponja medular unilateral y las raras obstrucciones congénitas que han producido riñones no funcionantes en los que no pueden alcanzarse concentraciones urinarias eficaces de agentes antimicrobianos. Se han publicado ejemplos clínicos con documentación bacteriológica de cada una de estas anomalías congénitas que pueden hacer que las bacterias persistan dentro del aparato urinario (Stamey, 1980).

Drenaje con catéter

La localización más frecuente de las infecciones adquiridas en el hospital es el aparato urinario, donde asienta aproximadamente el 40% de todas las infecciones hospitalarias (Stamm, 1975). **El factor predisponente más frecuente de estas infecciones es la instrumentación uretral, como la cateterización. En efecto, entre el 10 y 15% de los pacientes hospitalizados tienen catéteres permanentes** (Stamm, 1975; Fincke y Friedland, 1976) y hay más de 1 millón de IU anuales asociadas a catéteres en los Estados Unidos (Stamm, 1991). **La incidencia de IU en los pacientes con catéteres permanentes se relaciona directamente con la duración de la cateterización** (Sedor y Mulholland, 1999). Cuando se utilizan sistemas de drenaje abiertos, el 95% de los pacientes (no se especificó el sexo) era bacteriúrico a los 4 días (Kass y Finland, 1956). Con el advenimiento de los sistemas de drenaje cerrados, la tasa promedio diaria de bacteriuria adquirida disminuyó al 4% en los hombres y al 10,4% en las mujeres (alrededor de la mitad de los pacientes recibieron antibióticos junto con la colocación del catéter) (Garibaldi y col., 1974). **También con un sistema cerrado, Warren y col. (1978) encontraron que la incidencia de bacteriuria adquirida era de aproximadamente el 5% por día de cateterización.** Otros autores han calculado que un paciente tiene solo un 50% de probabilidad acumulativa de permanecer exento de infección (< 10 bacterias por mL) durante 7 días después de la cateterización, incluso cuando se usa un sistema colector cerrado (Maizels y Schaeffer, 1980).

La IU nosocomial implica un día de internación agregado por paciente, o sea, casi un millón de días de internación más por año. Se ha estimado que cada episodio añade 676 dólares a la cuenta del hospital (San, 2000; Tambyah y Maki, 2000).

La bacteriuria asociada a catéteres es la fuente más común de bacteriemia por gramnegativos en el paciente hospitalizado (Kreger y col., 1980). Sullivan y col. (1973) informaron que el 8% (6 de 75) de las cateterizaciones uretrales produce bacteriemia documentada por un hemocultivo positivo. Es más, en un estudio, el 46% de los casos de bacteriemia por gramnegativos en adultos fueron el resultado de IU o de un procedimiento genitourinario previo (DuPont y Spink, 1969). Se estima que cada episodio de bacteriemia asociada a catéteres representa casi 2.900 dólares (San, 2000). Además, la IU nosocomial produce 1.000 muertes por año en los Estados Unidos. **Otras complicaciones infecciosas asociadas con la cateterización uretral y las IU concomitantes son las epididimitis-orquitis agudas, la prostatitis bacteriana, la pielonefritis, los abscesos periuretrales y los cálculos de estruvita vesicales y especialmente renales** (Warren y col., 1988).

A fin de obtener una muestra para cultivo, debe aspirarse con aguja la orina del catéter mediante una técnica aséptica. **Un recuento de 100 o más ufc/mL indica una bacteriuria significativa en un paciente cateterizado, porque estos recuentos habitualmente persisten o aumentan dentro de las 48 horas** (Stark y Maki, 1984). Los cultivos tomados de los extremos de las sondas Foley son inútiles y muestran menos de un 3% de correlación con los urocultivos posteriores y simultáneos (Gross y col., 1974). **La piuria no indica bacteriuria, pero puede ayudar a diferenciar una colonización de una infección urinaria bacteriana.**

Cuando se inserta un catéter uretral en un paciente, éste tiene riesgo de bacteriemia por la manipulación e introducción de una IU. Cualquier paciente con riesgo de endocarditis o que es portador de una prótesis que podría infectarse debe recibir profilaxis antimicrobiana antes de la manipulación del catéter.

Etiología

La bacteriuria asociada a catéteres puede originarse de tres fuentes: 1) microorganismos periuretrales y perineales, 2) microorganismos que colonizan la bolsa colectora o el dispositivo colector y 3) interrupciones en el sistema de drenaje ocasionados por la apertura del sistema cerrado de irrigación, cambios de tubuladura o vaciado de la bolsa colectora. Aunque *E. coli* predomina, otros patógenos frecuentes son las especies de *Candida*, Enterococos, *P. aeruginosa, Klebsiella, Enterobacter* y *S. aureus*. Muchos pacientes con cateterización a largo plazo tienen bacteriuria polimicrobiana, en la que intervienen entre dos y ocho especies. Kass y Schneiderman (1957) demostraron que 24 a 72 horas después de aplicar *Serratia marcescens* al glande del pene o a la vulva en 3 pacientes semicomatosos con catéteres permanentes pudieron cultivarse miles de microorganismos a partir de la vejiga. En otro estudio, los investigadores hallaron que, en la

mayoría de los casos, los microorganismos que causan bacteriuria asociada a catéteres podían ser aislados de la uretra y el periné antes de que pudieran aislarse de la vejiga (Brehmer y Madsen, 1972; Bultitude y Eykyn, 1973). **Maizels y Schaeffer (1980) encontraron que la bacteriuria podía ser atribuida a la bolsa colectora en el 45% de los pacientes que se infectaban y a la uretra en el 27%.**

Métodos para disminuir las infecciones urinarias asociadas a catéteres

En los pacientes con cateterización intermitente, varios investigadores demostraron que la instilación de soluciones antimicrobianas en la vejiga inmediatamente después de la cateterización, con administración o no de agentes antimicrobianos profilácticos orales, puede disminuir la tasa de infección inducida por la cateterización a 0,5-0,6% o menos (Pearman, 1971; Anderson RU, 1980). **El uso rutinario de un sistema de drenaje cerrado ha reducido las infecciones asociadas a catéter de aproximadamente el 90% a los 4 días al 30-40%.** Otros medios de disminuir las infecciones se centran en la bolsa colectora y la uretra como fuentes de infección. Las instilaciones periódicas de agentes como el peróxido de hidrógeno o el glutaraldehído en la bolsa colectora pueden demorar el inicio de una bacteriuria durante la cateterización (Bloom y Gonick, 1969; Maizels y Schaeffer, 1980), pero ningún dispositivo ha sido completamente eficaz para eliminar las infecciones en el paciente con un catéter permanente a largo plazo.

Las irrigaciones antimicrobianas profilácticas de los sistemas cerrados no han disminuido la incidencia de infección y solo condujeron a la producción de infecciones por microorganismos más resistentes (Warren y col., 1978; Dudley y Barriere, 1981). Es más, un ensayo aleatorizado, controlado, de series repetidas de cefalexina para el tratamiento de la bacteriuria sensible a este fármaco en pacientes cateterizados a largo plazo no mostró ninguna diferencia en la prevalencia de bacteriuria, en la incidencia de infecciones, en el número de cepas bacterianas presentes en los cultivos semanales, en los días con fiebre ni en las obstrucciones del catéter (Warren y col., 1982a). Como era de esperar, durante el estudio la proporción de microorganismos resistentes a la cefalexina aumentó en el grupo tratado y estos microorganismos eran resistentes a muchos agentes antimicrobianos.

Tratamiento antimicrobiano

De las circunstancias de la cateterización depende si puede o debe usarse profilaxis antimicrobiana para prevenir las IU asociadas a catéteres. Si las cateterizaciones únicas son seguidas por una sola dosis de un agente antimicrobiano, por ejemplo, nitrofurantoína 100 mg, y/o la instilación de 30 mL de solución de neomicina-polimixina B (160 mg de neomicina y 300.000 unidades de polimixina B por litro de agua estéril) como usó R. U. Anderson (1980) durante la cateterización intermitente, la incidencia causada por la cateterización es muy baja.

Los pacientes con catéteres permanentes que serán extraídos después de unos pocos días requieren el mismo tratamiento que los pacientes sometidos a TURP. En estos casos, es razonable prevenir el inicio de una infección tanto como sea posible. Medidas como colocar agua oxigenada en las bolsas colectoras pueden ser útiles. Debe administrarse un agente antimicrobiano inmediatamente antes de extraer el catéter y la orina se debe cultivar después de retirarlo para verificar que no hay desarrollo. Todos los pacientes con riesgo de endocarditis deben ser tratados con agentes antimicrobianos sistémicos cuando se inserta o se extrae un catéter.

En los pacientes con catéteres uretrales permanentes crónicos, ningún método elimina totalmente las infecciones asociadas. Los períodos de bacteriuria pueden alternar con períodos en que la orina no muestra desarrollo, o la bacteriuria pueden hacerse crónica. Las cepas infectantes cambian con frecuencia y la bacteriuria a menudo es polimicrobiana (Warren, 1987). **La bacteriuria, la funguria o la piuria vesical asintomática no debe ser tratada mientras el catéter permanece colocado y el paciente se encuentra asintomático. Sin embargo, si se identifica una bacteriuria por degradadores de urea, debe erradicarse mediante la aplicación de tratamiento antimicrobiano durante 3 a 5 días.** Si las bacterias degradadoras de urea retornan inmediatamente, debe sospecharse la presencia de cálculos de infección e instituirse los pasos apropiados para identificarlos y extirparlos. Para los catéteres que necesitan irrigación ocasional, puede usarse agua destilada, ácido acético o hemiacidrina al 10%; no se deben emplear líquidos de irrigación antimicrobianos.

Un paciente con temperatura elevada o dolor lumbar que tiene una infección asociada al catéter debe ser tratado por una pielonefritis aguda clínica con el agente antimicrobiano apropiado hasta que se vuelva asintomático. Además, es importante determinar que no estén obstruidos ni el aparato urinario ni el sistema de drenaje. Las bacterias pueden quedar atrapadas durante cierto período dentro de un catéter permanente. Si el catéter ha estado colocado durante más de 3 semanas, es prudente reemplazarlo por uno nuevo. **Cuando el catéter va a ser quitado, debe determinarse la sensibilidad a antimicrobianos de las bacterias colonizantes y el paciente debe empezar a recibir tratamiento antimicrobiano específico 8 horas antes de la extracción del catéter y el fármaco se ha de continuar durante 24 horas.**

Necrosis papilar renal

El papel de la infección en el desarrollo y la progresión de la necrosis papilar renal (NPR) es motivo de discusiones. **Existen múltiples cuadros predisponentes que se han asociado con la aparición de NPR, particularmente la diabetes, el abuso de analgésicos, la hemoglobinopatía falciforme y la obstrucción** (cuadro 14-14). En la excelente revisión de Eknoyan y col. (1982), el 67% de los pacientes (18 de 27) con NPR tenía una IU aguda o crónica. Solo en 4 pacientes (22%) la pielonefritis sola se asoció con NPR. En los 14 pacientes restantes

Cuadro 14-14. *Cuadros asociados con la necrosis papilar renal*

Diabetes mellitus
Pielonefritis
Obstrucción del aparato urinario
Abuso de analgésicos
Hemoglobinopatías de la drepanocitosis
Rechazo del trasplante renal
Cirrosis hepática
Deshidratación, hipoxia e ictericia del lactante
Diversos: trombosis de la vena renal, crioglobulinemia, candidiasis renal, inyección de medios de contraste, amiloidosis, arteritis calicinal, angitis necrosante, glomerulonefritis rápidamente progresiva, shock hipotensivo, pancreatitis aguda

De Eknoyan G, Qunibi WY, Grissom RT, y col.: Renal papillary necrosis: An Update. Medicine 1982;61:55.

se observaron varios de los cuadros que pueden vincularse con la NPR, además de la IU. Los 4 pacientes con obstrucción urinaria tenían una IU concomitante. En 9 de los pacientes con NPR (un tercio) no había ninguna evidencia de infección. Estas cifras subrayan que, aunque cualquiera de los factores reconocidos que figuran en el cuadro 14-14 puede causar NPR por sí solo, la coexistencia de factores múltiples, como diabetes u obstrucción e infección, aumenta el riesgo de desarrollar NPR.

Clínicamente, la NPR es un espectro de enfermedades. Los pacientes pueden tener una enfermedad fulminante aguda con progresión rápida o una enfermedad crónica que se detecta por una urografía excretora. Algunos pacientes eliminan crónicamente tejido necrótico con la orina (Hernández y col., 1975) y algunos nunca eliminan papilas (Lindvall, 1978). Aunque el diagnóstico puede hacerse por la eliminación de papilas necróticas con la orina, se realiza más a menudo mediante el urograma excretor. La radiografía muestra diversos grados de compromiso renal con alteraciones medulares o de las papilas, que producen senos irregulares o cavidades medulares o sombras en anillo de aspecto clásico (Lindvall, 1978; Eknoyan y col., 1982). Las papilas necróticas retenidas pueden calcificarse, sobre todo en relación con una infección. Además, este tejido necrótico puede formar focos de infección crónica. Se han informado infecciones micóticas oportunistas (Madge y Lomvardias, 1973; Juhasz y col., 1980; Vordermark y col., 1980; Tomashefski y Abramowsky, 1981). Las ecografías renales pueden ser útiles para diagnosticar NPR (Buonocore y col., 1980; Hoffman y col., 1982).

El diagnóstico temprano de NPR es importante para mejorar el pronóstico y reducir la morbilidad. Además de la infección crónica, los pacientes con necrosis papilar por abuso de analgésicos pueden tener una mayor incidencia de tumores del urotelio; los exámenes citológicos urinarios sistemáticos pueden ser útiles para diagnosticar tempranamente estos tumores (Jackson B y col., 1978). En los pacientes portadores de NPR por abuso de analgésicos, la enfermedad se estabiliza si se suspende la ingesta de analgésicos (Gower, 1976). Además, el tratamiento antimicrobiano adecuado para controlar la infección y el reconocimiento y el tratamiento rápidos de la obstrucción ureteral causada por el tejido necrótico desprendido puede reducir al mínimo el deterioro de la función renal. **Un paciente que padece una obstrucción ureteral aguda debido a una papila desprendida y que tiene una IU concomitante representa una emergencia urológica. En este caso es necesaria la extracción inmediata de la papila que produce la obstrucción por medio de una canastilla para cálculos** (Jameson y Heal, 1973) **o el drenaje agudo del riñón mediante la cateterización ureteral o una nefrostomía percutánea.**

Diabetes mellitus

Aunque algunos estudios han demostrado que la incidencia de IU en niñas diabéticas de 6 a 15 años de edad (1,6% a 2,0%) (Pometta y col., 1967) y en los pacientes diabéticos hospitalizados (Huvos y Rocha, 1959) puede no ser diferente de la incidencia en las personas no diabéticas, algunos estudios más recientes han documentado que las mujeres diabéticas tienen una incidencia más alta de infecciones que las mujeres no diabéticas (Ooi y Chen, 1974; Forland y col., 1977). **Dos de estos estudios encontraron que la incidencia de infecciones en las diabéticas variaba de 11,4 a 15,8%, en tanto que en las no diabéticas de las mismas características oscilaba entre 4,5 y 4,6%** (Vejisgaard, 1973; Ooi y Chen, 1974). La diabetes también produce tres veces más hospitalizaciones por pielonefritis aguda entre las mujeres (10,86/10.000) que entre los hombres (3,32/10.000) (Nicolle y col., 1996). **Solo el 2% de los hombres diabéticos tienen infecciones** (Forland y col., 1977; Ingberg y col., 1998). **Estos pacientes presentan a menudo una glomerulopatía, con dificultad para concentrar los agentes antimicrobianos. Además, parecen estar predispuestos a complicaciones especiales de las IU, como la NPR y la pielonefritis enfisematosa.** Aunque en los pacientes diabéticos la IU puede ser un factor primario o secundario en la etiología de la NPR, **los diabéticos con pielonefritis clínica aguda parecen estar particularmente predispuestos a la NPR** (Eknoyan y col., 1982). En el estudio citado de Eknoyan y col. (1982), 29 de 107 pacientes diabéticos (27,1%) que murieron por una infección renal aguda tenían NPR en el examen macroscópico o microscópico. La NPR se comentó en una sección anterior. La pielonefritis enfisematosa es una complicación rara de la pielonefritis aguda que tiene lugar **en los pacientes diabéticos (aunque en el 15% de los pacientes se descubre la diabetes recién cuando presentan una pielonefritis enfisematosa), con una mortalidad global del 43%** (Freiha y col., 1979). La pielonefritis enfisematosa se examina más adelante.

Lesión de la médula espinal con vejiga de alta presión

De todos los pacientes con bacteriuria, ningún grupo se compara en gravedad y morbilidad con los que padecen una lesión de la médula espinal. Casi todos estos pacientes requieren cateterización temprana después de sufrir sus lesiones debido a la espasticidad o flaccidez de la vejiga, y un número importante de ellos desa-

rrolla ureterectasia, hidronefrosis, reflujo y cálculos renales. Los adelantos bacteriológicos y urodinámicos en el manejo de estos pacientes han reducido en gran medida su morbilidad y mortalidad. Los problemas especiales asociados con la lesión de la médula espinal se analizan en una sección posterior.

Embarazo

Los problemas particulares que plantea la bacteriuria del embarazo, incluidos los efectos sobre el feto y la aparición de pielonefritis aguda, se presentan más adelante en la sección sobre Infecciones urinarias durante el embarazo.

Prostatitis bacteriana aguda

Excepto en el paciente anciano o en huéspedes inmunocomprometidos que son muy susceptibles a la bacteriemia por gramnegativos, la mayoría de los hombres con prostatitis bacteriana aguda padecen principalmente una morbilidad grave con escalofríos y, a menudo, retención urinaria aguda. Estos pacientes de riesgo elevado se consideran en el capítulo 16, Cistitis intersticial y trastornos relacionados.

Conclusión

Los pacientes bacteriúricos descritos en el cuadro 14-13 representan aquéllos que tienen riesgo sustancial de morbilidad grave, de pérdida de la función renal o ambas cosas. Merecen atención y cuidado especiales por parte del urológo; a menudo representan verdaderas emergencias. Cuando aparece una pielonefritis aguda y sobre todo un absceso perirrenal o una septicemia por gramnegativos, la posibilidad de muerte es real.

INFECCIONES URINARIAS SUPERIORES

Pielonefritis aguda

Aunque la pielonefritis se define como la inflamación del riñón y de la pelvis renal, el diagnóstico es clínico. La verdadera infección "urinaria superior" puede demostrarse por pruebas de cateterización (cateterización ureteral o lavado de la vejiga), como se describe en este capítulo, pero estas pruebas son poco prácticas e innecesarias en la mayoría de los pacientes con pielonefritis aguda. Ninguna de las pruebas no invasivas que han sido desarrolladas para determinar la infección del riñón o de la vejiga es totalmente confiable.

Presentación clínica

El espectro clínico va desde la sepsis por gramnegativos hasta la cistitis con dolor lumbar leve (Stamm y Hooton, 1993). La presentación clásica es el inicio brusco de escalofríos, fiebre y sensibilidad al tacto del ángulo costovertebral unilateral o bilateral. Estos denominados signos urinarios superiores se acompañan a menudo de disuria, aumento de la frecuencia urinaria y urgencia miccional.

En un estudio grande de 201 mujeres y 12 hombres con IU recurrente, Busch y Huland (1984) demostraron que la fiebre y el dolor lumbar son tan diagnósticos de pielonefritis como de cistitis. De todos los pacientes con dolor lumbar y/o fiebre, más del 50% tenía bacteriuria del tracto inferior. Recíprocamente, los pacientes con síntomas vesicales o ningún síntoma presentaban con frecuencia bacteriuria del aparato superior. Aproximadamente el 75% de los pacientes relataron una historia de IU inferiores previas.

En el examen físico, es frecuente la sensibilidad a la palpación profunda del ángulo costovertebral. Se han reconocido variaciones de esta presentación clínica. La pielonefritis aguda también puede simular trastornos del aparato gastrointestinal, con dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. La progresión asintomática de la pielonefritis aguda a la pielonefritis crónica, particularmente en huéspedes comprometidos, puede ocurrir en ausencia de síntomas evidentes. En raros casos hay insuficiencia renal aguda (Richet y Mayaud, 1978; Olsson y col., 1980).

Hallazgos de laboratorio

Los urocultivos son positivos, pero aproximadamente el 20% de los pacientes tienen urocultivos con menos de 10^5 ufc/mL y, por lo tanto, son negativos en la coloración de Gram de la orina (Rubin y col., 1992). El sedimento urinario habitualmente muestra aumento de leucocitos, cilindros leucocitarios y eritrocitos. A menudo se ven bacilos o cadenas de cocos. Los análisis de sangre pueden mostrar leucocitosis polimorfonuclear, aumento de la velocidad de eritrosedimentación, niveles elevados de proteína C reactiva y concentraciones elevadas de creatinina si hay insuficiencia renal. Además, la depuración de creatinina puede estar disminuida. Los hemocultivos pueden ser positivos.

Bacteriología

***E. coli,* que constituye un subgrupo peculiar que posee factores de virulencia especiales, es responsable del 80% de los casos. Si no hay reflujo vesicoureteral, un paciente portador del fenotipo de grupo sanguíneo P puede tener susceptibilidad especial a la pielonefritis recurrente causada por *E. coli* con pili P y se une a los receptores del antígeno del grupo sanguíneo P** (Lomberg y col., 1983). Los antígenos bacterianos K y las endotoxinas también pueden contribuir a la patogenicidad (Kaijser y col., 1977). Otros miembros de la familia Enterobacteriaceae, como especies de *Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Pseudomonas, Serratia* y *Citrobacter*, también pueden cultivarse en la orina. De los microorganismos grampositivos, solo *E. faecalis* y, con menos frecuencia, *S. aureus* y *S. epidermidis* son causas importantes de pielonefritis.

Hallazgos en los estudios por imágenes

Urografía intravenosa

Los hallazgos radiológicos característicos de la pielonefritis aguda solo han recibido atención recientemente, porque antes se pensaba que los urogramas intravenosos

en estos pacientes eran normales. En el 24% (Little y col., 1965) al 28% (Silver y col., 1976) de los pacientes con pielonefritis aguda, los urogramas anormales se han atribuido a la enfermedad aguda. Otros autores confirmaron las anomalías radiográficas que pueden encontrarse en la pielonefritis aguda (Cameron y Azimi, 1974; Barth y col., 1976; Richie y col., 1978; Teplick y col., 1978; Harrison y Shaffer, 1979). Como a menudo se realiza un urograma intravenoso en la pielonefritis aguda, el urólogo debe conocer los cambios radiológicos que pueden verse en esta enfermedad.

Aproximadamente en el 20% de los urogramas examinados por Silver y col. (1976) se observó agrandamiento renal generalizado o focalizado durante la infección aguda. Este agrandamiento renal probablemente es causado por la inflamación y la congestión producidas por la infección. El riñón clínicamente afectado suele estar agrandado, pero el riñón contralateral también puede aumentar de tamaño (Silver y col., 1976). Se ha establecido una longitud total de 15 cm o una longitud 1,5 con mayor que la del lado no afectado como compatible con el diagnóstico de pielonefritis aguda.

El agrandamiento renal focalizado, menos frecuente que el generalizado, puede aparecer como una masa renal. En efecto, este hallazgo, denominado *nefritis bacteriana focalizada* o *nefronía lobular aguda*, se señaló como causa de una masa renal solo desde 1978 (Rosenfield y col., 1978). **Esta masa debe diferenciarse de una neoplasia o un absceso intrarrenal** (Little y col., 1965; Barth y col., 1976; Teplick y col., 1978; McDonough y col., 1981; Funston y col., 1982; Konetschnik y col., 1982; Sotolongo y col., 1982). Aunque pueden necesitarse otras modalidades radiológicas para diferenciar la lesión de una neoplasia o un absceso intrarrenal, el tiempo y el tratamiento hacen desaparecer la masa; sin embargo, puede haber formación de cicatrices.

La obstrucción de los túbulos renales por el edema y la vasoconstricción del parénquima puede alterar la excreción del medio de contraste. Esto se manifiesta por el retardo de aparición del material de contraste en los cálices y un nefrograma y un pielograma disminuidos (Silver y col., 1976). En los casos extremos, el sistema colector puede no visualizarse (Richie y col., 1978; Teplick y col., 1978). En la fase del nefrograma de un urograma (o arteriograma) de una pielonefritis aguda pueden verse estriaciones corticales (Davidson y Talner, 1973; Silver y col., 1976; Teplick y col., 1978).

Durante la pielonefritis aguda se comprueba la dilatación del uréter y la pelvis renal sin que haya ninguna causa obstructiva (Kass y col., 1976; Silver y col., 1976; Teplick y col., 1978). Esto puede ser causado por las endotoxinas bacterianas que alteran el peristaltismo ureteral. Se han observado estrías radiolúcidas paralelas en la pelvis renal y el uréter en la pielonefritis aguda (Harrison y Shaffer, 1979). Probablemente son causadas por el edema de la mucosa.

Ecografía renal

La ecografía renal es útil para mostrar el tamaño del riñón y la obstrucción del sistema colector y para delinear una nefritis bacteriana focalizada. En la mayoría los riñones infectados, no se observa en la ecografía ningún hallazgo que no se vea en el urograma.

Tomografía computarizada

La TC no está indicada, a menos que el diagnóstico no pueda establecerse por un urograma intravenoso o el paciente no responda después de 72 horas de tratamiento. Cuando la destrucción del parénquima se hace más pronunciada, puede demostrarse un parénquima más desorganizado y formación de abscesos.

Angiograma renal

Los angiogramas no son necesarios en la pielonefritis bacteriana aguda, salvo para el diagnóstico de algunos casos raros. La mayoría de los angiogramas son normales, pero en ocasiones muestran ramas arteriales interlobulares atenuadas y elongadas, así como las estriaciones corticales vistas en el urograma (Barth y col., 1976; Teplick y col., 1978).

Anatomía patológica

En la pielonefritis aguda, el riñón puede verse macroscópicamente agrandado (Freedman, 1979). La cápsula se desprende con facilidad y la supuración puede ablandar zonas del parénquima. Habitualmente hay abscesos corticales pequeños, de color blanco amarillento, mezclados con hiperemia del parénquima. Histológicamente, el parénquima muestra un infiltrado focalizado, irregular, compuesto por neutrófilos. A menudo se ven bacterias en el infiltrado. Al comienzo del proceso inflamatorio, este infiltrado se limita al intersticio, pero más adelante aparecen bandas lineales de inflamación que se extienden desde las papilas hasta la corteza en forma de cuña. Los abscesos pueden causar destrucción tubular; los glomérulos suelen estar respetados.

Tratamiento

La infección en los pacientes con pielonefritis aguda puede subdividirse en: 1) infección no complicada que no acredita la hospitalización, 2) infección no complicada en pacientes con aparato urinario normal que están los suficientemente enfermos como para justificar su hospitalización para el tratamiento parenteral y 3) infección complicada asociada con hospitalización, cateterización, cirugía urológica o anomalías del aparato urinario (fig. 14-21). En todos los casos debe iniciarse un tratamiento antimicrobiano que sea activo contra los posibles uropatógenos y que alcance niveles antimicrobianos en el tejido renal y en la orina. **Las fluoroquinolonas orales son particularmente atractivas en los pacientes que reciben tratamiento ambulatorio** (Talan y col., 2000) (véase cuadro 14-11). La TMP-SMX es otra alternativa, pero menos eficaz. Si se sospecha la presencia de bacterias grampositivas, se recomienda la amoxicilina o la amoxicilina-ácido clavulánico (Warren y col., 1999).

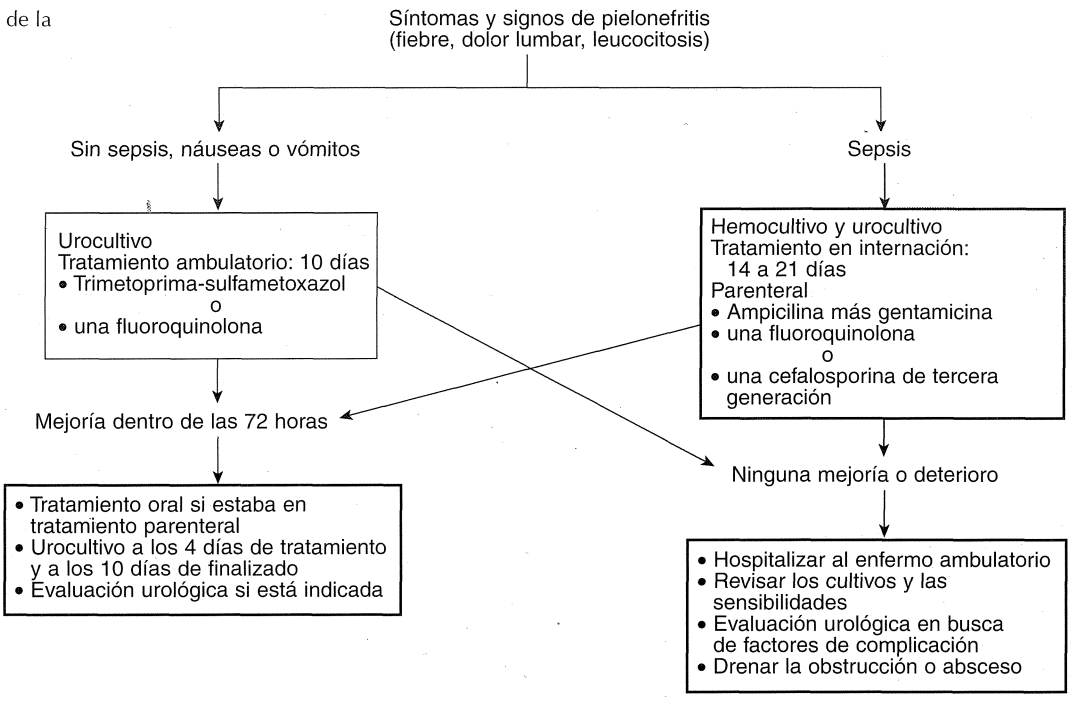


Fig. 14-21. Manejo de la pielonefritis aguda.

En los pacientes que requieren tratamiento parenteral para la pielonefritis no complicada, una fluoroquinolona, un aminoglucósido con ampicilina o sin ella o una cefalosporina de espectro extendido con un aminoglucósido o sin él han demostrado eficacia contra enterobacterias, *Pseudomonas* y otros bacilos gramnegativos (Warren y col., 1999). Si se sospecha la presencia de microorganismos resistentes a la ampicilina, la TMP-SMX tiene la actividad antibacteriana más predecible (Johnson y col., 1991). Las fluoroquinolonas o cefalosporinas de tercera generación también son eficaces. La pielonefritis complicada producida por patógenos nosocomiales exige tratamiento enérgico parenteral de amplio espectro (véase cuadro 14-12). El paciente puede recibir luego tratamiento antimicrobiano selectivo parenteral u oral una vez que se conoce el resultado de las pruebas de sensibilidad.

La mayoría de los pacientes tiene fiebre persistente y dolor lumbar durante varios días después de haber iniciado el tratamiento antimicrobiano eficaz. Estos pacientes deben ser observados. Sin embargo, si los síntomas se mantienen más de 72 horas, debe considerarse la posibilidad de un absceso perirrenal o intrarrenal y la existencia de anomalías o de obstrucción del aparato urinario, y se deben efectuar estudios radiológicos, con ecografía o TC (Soulen y col., 1989). Los urocultivos y hemocultivos deben repetirse a intervalos apropiados, y el tratamiento antimicrobiano se modificará, si es necesario, de acuerdo con las pruebas de sensibilidad.

La duración del tratamiento en la pielonefritis aguda no complicada generalmente es de 7 días con una fluoroquinolona o de 14 días con TMP-SMX (Talan y col., 2000). Los pacientes con pielonefritis complicadas y hemocultivos positivos deben ser tratados durante 7 días con tratamiento parenteral. Si los hemocultivos son negativos, el tratamiento parenteral de 2 a 3 días de duración es suficiente. Luego puede suspenderse el tratamiento parenteral, y el tratamiento oral adecuado se prolongará durante 7 a 14 días más. Se realizan nuevos urocultivos 5 a 7 días después de comenzar el tratamiento antimicrobiano y 4 a 6 semanas después de suspenderlo para asegurarse que el aparato urinario permanece libre de infección.

Entre el 10 y 30% de los pacientes con pielonefritis aguda recae después de un tratamiento de 14 días. Habitualmente se obtiene en ellos la curación después de un segundo tratamiento de 14 días, pero a veces es necesario continuarlo durante 6 semanas (Tolkoff-Rubin y col., 1984; Johnson y Stamm, 1987).

Pielonefritis crónica

La definición de pielonefritis crónica es discutida. Como se señaló previamente en la sección sobre definiciones, el término *pielonefritis crónica* se ha usado para referirse a diversas lesiones renales crónicas y como sinónimo de nefritis intersticial, nefropatía por reflujo, pielonefritis atrófica crónica y formación de cicatrices renales focalizadas. En contraste con el paciente que presenta pielonefritis aguda clínica, el paciente con pielonefritis crónica se diagnostica mediante métodos por imágenes y anatomopatológicos. Incluso cuando un paciente tiene un riñón con cicatrices visibles y que está reducido de tamaño y con evidencia microscópica de inflamación, a menudo no existe ningún antecedente reciente o lejano de IU y ningún signo de presencia de bacterias viables. Esto ha llevado a la especulación de que los antígenos bacterianos no viables y las reacciones autoinmunes pueden ser los responsables de la formación de cicatrices (Aoki y col., 1969; Cotran y Piessens, 1976). Sin embargo, hasta ahora existen pocas evidencias en apoyo de una lesión autoinmune mediada por anticuerpos (Cotran y Piessens,

1976). A los fines de esta descripción, **el término *pielonefritis crónica* se refiere a un riñón pequeño, contraído, atrófico, o a un riñón que tiene cicatrices macroscópicas producidas por una infección bacteriana, reciente o de antigua data.**

Debido a que muchos pacientes con evidencia radiológica o anatomopatológica de cicatrices pielonefríticas no tienen antecedentes de IU y no pueden cultivarse bacterias a partir del tejido renal o de la orina, se han utilizado los términos *pielonefritis abacteriana* y nefritis intersticial. Las investigaciones de Aoki y col. (1969) demostraron que podían detectarse antígenos bacterianos en el tejido renal por inmunofluorescencia en 6 de 7 pacientes con pielonefritis abacteriana.

Patogenia

Respuesta inmunoógica a la infección

Gran parte del conocimiento sobre la respuesta inmune a la infección bacteriana del riñón proviene de modelos experimentales en animales (Fierer y col., 1971; Brooks y col., 1977; Glauser y col., 1978; Kaijser y col., 1978; Miller T y Phillips, 1981; Shimamura, 1981; Roberts y col., 1981, 1982; Bille y Glauser, 1982; Slotki y Asscher, 1982). Estos estudios han intentado relacionar la infección bacteriana y la consecuente producción de cicatrices.

La infección bacteriana de los riñones en seres humanos y los animales estimula las respuestas inmunes humoral y celular (Miller TE y col., 1979). **En la pielonefritis, la respuesta humoral sistémica se caracteriza por una elevación de las IgM, IgA e IgG, tanto totales como anti-*E. coli*** (Miller TE y col., 1979); **esta respuesta, sin embargo, no parece estar asociada con la producción de cicatrices vista en la pielonefritis crónica.** La causa de la imprevisible formación de cicatrices renales después de una infección es incierta. En un modelo en ratas de pielonefritis inducida por la inyección retrógrada de *E. coli* en un uréter parcialmente obstruido, Glauser y col. (1978) demostraron que la exudación y supuración renales máximas se producían 3 días después de la infección y duraban hasta el quinto día. Durante el período de máxima supuración, los riñones estaban agrandados (aumento de la masa renal) y tenían numerosos abscesos corticales, pero este período fue seguido por la formación extensa de cicatrices en el parénquima, con una pérdida de masa renal del 50% a los 21 días y una pérdida del 70% a los 75 a 90 días.

De la misma manera, Slotki y Asscher (1982) examinaron los riñones de ratas a intervalos fijos después de la infección bacteriana directa y demostraron que los leucocitos polimorfonucleares infiltraban el tejido ya a las 6 horas de la infección; las células mononucleares se hacían visibles a las 16 horas, cuando las pústulas macroscópicas empezaban a aparecer en la corteza renal. La supuración máxima se observó a los 3 a 5 días, con microabscesos esparcidos a través de toda la corteza y la médula, en tanto que el colágeno apareció al quinto día y las depresiones corticales en el sexto. Roberts y col. (1981) produjeron una pielonefritis experimental en monos inyectando *E. coli* por vía retrógrada en sus riñones hasta obtener flujo retrógrado pielotubular. En este modelo, los autores demostraron que las células mononucleares infiltraban el intersticio pelviano renal en forma de cuña hacia la médula y la corteza. También verificaron que una inyección similar con bacterias muertas por calor causaba una respuesta inmune humoral, pero ninguna respuesta celular ni formación de cicatrices renales.

Estos estudios en animales apoyan la teoría de que la respuesta leucocitaria es por lo menos parcialmente responsable de la formación de cicatrices renales. La reducción de la respuesta supurada aguda a la infección bacteriana renal mediante agentes antimicrobianos y otros medios ha demostrado disminuir y evitar la formación de cicatrices (Glauser y col., 1978; Miller T y Phillips, 1981; Shimamura, 1981; Slotki y Asscher, 1982). Glauser y col. (1978), usando 10 días de tratamiento antimicrobiano con ampicilina y gentamicina, comprobaron que los riñones de rata eran estériles a los 75-90 días y que se observaba una formación de cicatrices y pérdida de masa renal mínimas (8%) si el tratamiento antimicrobiano se iniciaba 28 a 30 horas después del comienzo de la infección. Si el tratamiento se instauraba 5 días después de la infección, los riñones pielonefríticos, aunque estériles, estaban reducidos al 30% de su masa original y eran indistinguibles de los riñones no tratados. De forma similar, Slotki y Asscher (1982) pusieron de manifiesto que el tratamiento dentro de las 24 horas de la infección (amoxicilina y gentamicina durante 10 días) prevenía o reducía la formación de cicatrices. Miller T. y Phillips (1981), usando un modelo experimental de pielonefritis producida por la inyección bacteriana directa en el riñón, demostraron disminución de la formación de cicatrices si el tratamiento empezaba dentro de los 4 días de la infección (ampicilina, carbenicilina, nitrofurantoína y cefalotina).

Otras investigaciones sugieren que la actividad bactericida de los neutrófilos causa el daño inicial a las células de los túbulos renales (Roberts y col., 1982). Durante la fagocitosis bacteriana se liberan enzimas, superóxido y radicales de oxígeno; estos investigadores pudieron comprobar que el agregado de superóxido-dismutasa, que inhibe la producción de superóxido, disminuye la inflamación renal y el daño tubular causados por las bacterias. A partir de estos hallazgos, concluyeron que el superóxido contribuye al daño de la célula tubular renal observado en la infección bacteriana aguda.

Aunque la mayoría de esos trabajos se hicieron en ratas, especie que tiene un sistema unicalicinal, los resultados apoyan las observaciones hechas en los seres humanos. Los niños menores de 4 años de edad con reflujo intrarrenal normalmente experimentan producción de cicatrices renales antes de tener su primera IU documentada. Si los antecedentes de enfermedades febriles no diagnosticadas en la primera infancia de hecho representan pielonefritis, estas infecciones no tratadas pueden ser la causa de la formación de cicatrices en el riñón "pielonefrítico crónico".

Asociación con la nefropatía por reflujo

La asociación de un riñón pequeño, con cicatrices, en forma de maza, con reflujo vesicoureteral se deno-

ma *nefropatía por reflujo*. El papel de la infección bacteriana del aparato urinario en la nefropatía por reflujo es motivo de controversias. Es difícil establecer si el riñón pequeño, con cicatrices es secundario a IU, porque la aparición de una cicatriz pielonefrítica bacteriana en un riñón previamente sin cicatrices documentadas es un hecho raro. Es más, a menudo resulta difícil distinguir un riñón pielonefrítico de uno con anomalías congénitas. La pregunta de por qué todas las personas con reflujo vesicoureteral no desarrollan una nefropatía por reflujo es complicada, pero fue parcialmente contestada por Ransley y Risdon (1979) en estudios experimentales en cobayos. En su trabajo, estos autores informaron reflujo intrarrenal solo en las papilas de una morfología particular; describieron una papila que *no produce reflujo* (*nonrefluxing*), que es cónica y presenta conductos papilares que se cierran cuando la presión retrógrada calicinal aumenta, y una papila *que produce reflujo* (*refluxing*) que es más grande y tiene conductos papilares ampliamente abiertos. Además, encontraron que la formación de cicatrices renales solo ocurría en los riñones de los cobayos expuestos al reflujo con orina infectada y solo en las zonas drenadas por las papilas que causan reflujo. Las cicatrices no se produjeron cuando la orina era estéril.

La historia natural y la prevalencia de la nefropatía por reflujo encontrada accidentalmente en los adultos son desconocidas. **Si se investigan mujeres adultas bacteriúricas, la nefropatía por reflujo está presente en el 0,6%** (Alwall, 1975) **al 1%** (Kincaid-Smith y Bullen, 1965). En una clínica de nefrología, Kincaid-Smith y Becker (1979) estudiaron 55 pacientes con nefropatía por reflujo y encontraron que la mayoría tenía menos de 30 años de edad. El episodio diagnóstico fue una IU en el 80% de los casos; el 20% había experimentado enuresis que nunca se había investigado. En el 27%, la nefropatía por reflujo se diagnosticó durante el embarazo debido a una IU, hipertensión, albuminuria y edema posparto. Aproximadamente el 50% de las pacientes mostraba valores elevados de creatinina en el suero, 38% tenía hipertensión (presión diastólica > 90) y 35% proteinuria (> 0,2 g/24 horas). En la mitad de las pacientes con proteinuria la función renal disminuyó aún más durante el seguimiento (en promedio 15,5 meses) (Kincaid-Smith y Becker, 1979). La importancia de la nefropatía por reflujo en los niños se analiza en el capítulo 57, Anomalías y cirugía de la unión pieloureteral en los niños.

Presentación clínica

Muchos pacientes con diagnóstico de pielonefritis crónica no tienen ningún síntoma urológico y el cuadro se descubre accidentalmente. Las mujeres embarazadas con pielonefritis crónica pueden presentarse con IU, pero muchas se diagnostican por síntomas relacionados con las complicaciones de la uremia crónica, como hipertensión, deterioro visual, dolores de cabeza, aumento de la fatiga, poliuria y polidipsia. Estos pacientes pueden tener reflujo vesicoureteral o IU recurrente.

Hallazgos de laboratorio

El sedimento urinario puede mostrar leucocitos, proteinuria y, raramente, cilindros leucocitarios. Los estudios que comparan un riñón pielonefrítico con su contralateral normal han demostrado que un defecto medular en el riñón pielonefrítico causa la pérdida del agua y sodio filtrados (Stamey, 1980). Por ende, la capacidad de concentrar la orina está deteriorada. Los niveles de creatinina en el suero pueden aumentar y la depuración de creatinina puede estar disminuida.

Resultados radiológicos

Urografía intravenosa

La urografía intravenosa es la mejor técnica para diagnosticar la pielonefritis crónica. Los riñones afectados habitualmente son pequeños y atróficos. La presencia de cicatrices macroscópicas focalizadas con dilatación del cáliz subyacente es característca (Witten y col., 1977) (véanse figs. 14-1 y 14-2); puesto que las cicatrices y la atrofia normalmente afectan los polos renales, el parénquima renal está especialmente adelgazado en esas zonas. Estos hallazgos son unilaterales o bilaterales. Cuando son unilaterales, el riñón contralateral a menudo está hipertrofiado. Incluso zonas localizadas de tejido renal normal dentro de un riñón con cicatrices pueden sufrir hipertrofia compensatoria, lo cual sugiere la presencia de una masa renal (Witten y col., 1977). Estos seudotumores a veces necesitan ser diferenciados de las neoplasias por otras técnicas de obtención de imágenes radiológicas.

Cistouretrografía miccional

Lacistouretrografía miccional es útil, particularmente en los niños, para demostrar un reflujo vesicoureteral que puede asociarse con la producción de cicatrices renales focalizadas.

Anatomía patológica

En la pielonefritis crónica, el riñón se presenta a menudo macroscópicamente contraído de manera difusa, con cicatrices y cavidades. Las cicatrices son depresiones en forma de U, planas, de base ancha, con fondos granulares de color pardo rojizo. Las cicatrices se encuentran a menudo en los polos, con dilatación calicinal subyacente. El parénquima se halla adelgazado y la demarcación corticomedular ha desaparecido.

Los cambios histológicos están distribuidos en placas. Habitualmente se observa un infiltrado intersticial de linfocitos, células plasmáticas y algunas células polimorfonucleares. Porciones enteras de parénquima pueden estar reemplazadas por fibrosis, y aunque los glomérulos a veces permanecen conservados, a menudo se ve fibrosis periglomerular. En algunas zonas afectadas, los glomérulos se encuentran completamente fibrosados y los túbulos atrofiados. A veces hay cilindros leucocitarios y hialinos en los túbulos; estos últimos recuerdan en

ocasiones el aspecto del coloide tiroideo, de donde surge la descripción *tiroidización renal* (Braude, 1973). En general, los cambios son inespecíficos; también pueden verse en las exposiciones a sustancias tóxicas, la atrofia posobstructiva, los trastornos hematológicos, la nefritis posirradiación, la enfermedad renal isquémica y la nefrosclerosis.

Secuelas de la pielonefritis

Aunque se sabe que algunos adultos tienen un riesgo aumentado de daño renal debido a su bacteriuria (este tema se ha comentado en detalle en una sección anterior sobre los pacientes con riesgo de morbilidad grave y/o producción de cicatrices renales por bacteriuria recurrente), la pielonefritis clínica aguda no origina cicatrices en la mayoría de los adultos con aparatos urinarios normales. **Las alteraciones de la pielonefritis crónica suelen aparecer en la infancia, probablemente porque el riñón en crecimiento es muy susceptible a la producción de cicatrices. En una revisión que examinó el efecto a largo plazo de las IU en los adultos, se concluyó que el daño renal es raro en las IU no obstructivas** (Stamey, 1980), **pero que ocurre** (Bailey y col., 1969; Davies y col., 1972; Davidson y Talner, 1973; Feldberg, 1982). En la mayoría de los informes de alteraciones renales después de una pielonefritis bacteriana aguda no obstructiva, se comunica una distorsión calicinal y papilar similar a la que ocurre en la necrosis papilar, pero las cicatrices corticales focalizadas características de los cambios pielonefríticos crónicos están ausentes. En cambio, las urografías muestran retracción generalizada de los riñones después de una infección aguda. Dos de los 4 pacientes en el informe de Davidson y Talner (1973) tenían diabetes además de pielonefritis.

La historia natural de la pielonefritis crónica se describe en el capítulo 57, en relación con las IU en los lactantes y niños (véanse las secciones acerca de curso y pronóstico), porque estos cambios habitualmente se descubren en la infancia. Unos pocos estudios han examinado el pronóstico en casos que se descubrieron en adultos. En un estudio longitudinal de pacientes con alteraciones radiológicas de pielonefritis crónica bilateral, definidas por cicatrices focalizadas del parénquima y dilatación calicinal, la tasa estimada de supervivencia a 5 años fue del 95% y la tasa de supervivencia a los 10 años del 86% (Gower, 1976). La supervivencia en los pacientes con cambios de pielonefritis crónica unilateral fue del 100% a los 5 y a los 10 años. Durante el período del estudio, de 5 a 135 meses, este investigador observó también que la bacteriuria que se encontró en los pacientes en más del 20% de los casos no podía correlacionarse con el deterioro de la función renal; sin embargo, la infección a menudo estaba asociada con la aparición de cálculos renales.

Se han examinado las relaciones del riñón pielonefrítico con la enfermedad renal terminal y la hipertensión. En un informe de 161 pacientes con enfermedad renal terminal que requería diálisis, 42 pacientes (26%) habían tenido "pielonefritis crónica" con bacteriuria en el pasado o en el momento en que fueron estudiados (Huland y Busch, 1982). Sin embargo, los 42 pacientes con pielonefritis crónica y enfermedad renal terminal tenían algún factor de complicación: el 66,7% tenía reflujos vesicoureteral; el 14,3% abuso de analgésicos; el 11,9% nefrolitiasis; el 4,8% pielonefritis durante el embarazo y el 2,4% hidronefrosis. La asociación entre hipertensión y riñón pielonefrítico fue estudiada por Pfau y Rosenmann (1978), quienes concluyeron que la asociación de pielonefritis crónica e hipertensión habitualmente es una coincidencia. Su conclusión está de acuerdo con la de un estudio realizaado por Parker y Kunin en 1973, quienes examinaron 74 mujeres que habían sido internadas 10 a 20 años antes en el hospital por pielonefritis. Solo el 14,5% tenía hipertensión, tasa similar a la encontrada en una población de mujeres de la misma edad escogida al azar.

Pielonefritis enfisematosa

La pielonefritis enfisematosa es una infección necrosante aguda del parénquima y perirrenal causada por uropatógenos formadores de gas. La patogenia es poco conocida. Debido a que el cuadro habitualmente ocurre en pacientes diabéticos, se ha considerado que los niveles altos de glucosa en los tejidos proporcionan el sustrato a microorganismos como *E. coli,* que pueden producir dióxido de carbono por la fermentación de azúcares (Schainuck y col., 1968). Aunque la fermentación de la glucosa puede ser un factor, esta explicación no responde a la rareza de la pielonefritis enfisematosa, a pesar de la frecuencia elevada de IU por gramnegativos en los pacientes diabéticos, ni explica la aparición poco común del cuadro en los pacientes no diabéticos. **Además de la diabetes, muchos pacientes tienen obstrucción urinaria asociada con cálculos urinarios o necrosis papilar y deterioro funcional renal importante.**

Parece más razonable pensar que el deterioro de la respuesta del huésped, causado por factores locales como la obstrucción o un cuadro sistémico como la diabetes, permite a los microorganismos con capacidad de producir anhídrido carbónico usar el tejido necrótico como sustrato para generar gas in vivo. **Por ende, la pielonefritis enfisematosa debe ser considerada una complicación de la pielonefritis grave, en lugar de un cuadro definido. La mortalidad global es del 43%** (Freiha y col., 1979).

Presentación clínica

Todos los casos documentados de pielonefritis enfisematosa se observaron en adultos (Hawes y col., 1983). Los pacientes diabéticos juveniles no parecen estar en situación de riesgo. **Las mujeres son afectadas más a menudo que los hombres.**

La presentación clínica habitual es la de una pielonefritis aguda grave, que no se resuelve durante los primeros 3 días de tratamiento. En algunos casos, una infección crónica precede al ataque agudo. **Casi todos los pacientes muestran la tríada clásica de fiebre, vómitos y dolor lumbar** (Schainuck y col., 1968). La neumaturia está ausente a menos que la infección comprometa el sistema colector. Los resultados de los urocultivos son invariablemente positivos. ***E. coli* es el patógeno identifica-**

do con mayor frecuencia; *Klebsiella* y *Proteus* son menos frecuentes.

Hallazgos radiológicos

El diagnóstico se establece radiográficamente. La característica distintiva es el gas intraparenquimatoso. El gas que se encuentra distribuido en el parénquima puede aparecer en las placas radiográficas abdominales como sombras jaspeadas por encima del riñón afectado. **Este hallazgo a menudo se interpreta como gas intestinal**. Una acumulación semilunar de gas sobre el polo superior del riñón es más distintiva (fig. 14-22). **A medida que la infección progresa, el gas se extiende al espacio perirrenal y al retroperitoneo**. Semejante distribución no debe ser confundida con los casos de pielonefritis en los que el aire se halla en el sistema colector del riñón. Este cuadro es secundario a una IU producida por bacterias formadoras de gas, frecuentemente ocurre en pacientes no diabéticos, es menos grave y suele responder al tratamiento antimicrobiano.

La urografía excretora raramente es de valor, porque el riñón afectado por lo general no funciona o funciona defectuosamente. Debido al riesgo importante de nefropatía por el medio de contraste en los pacientes diabéticos extremadamente enfermos, deshidratados, con función renal anormal, es aconsejable la pielografía retrógrada o la ecografía en lugar de la urografía excretora para demostrar la obstrucción. La obstrucción se demuestra aproximadamente en el 25% de los casos. **La ecografía habitualmente muestra ecos focales intensos, lo cual sugiere la presencia de gas intraparenquimatoso** (Brenbridge y col., 1979; Conrad y col., 1979). **La TC también se ha usado para localizar el gas y determinar la magnitud de la infección** (Paivansalo y col., 1989). **La ausencia de líquido en las imágenes de TC o la presencia de gas en forma de líneas o motas, con burbujas de gas atrapadas o sin éstas, parece estar asociada con la destrucción rápida del parénquima renal y una tasa de mortalidad del 50 a 60%** (fig. 14-23) (Wan y col., 1996; Best y col., 1999). **Un patrón gaseoso caracterizado por la presencia de burbujas o gas atrapado y la ausencia de líneas o motas de gas se asocia con un pronóstico más favorable** (fig. 14-24). **Debe realizarse una centellografía renal para evaluar el grado de deterioro funcional en el riñón afectado y el nivel funcional del riñón contralateral.**

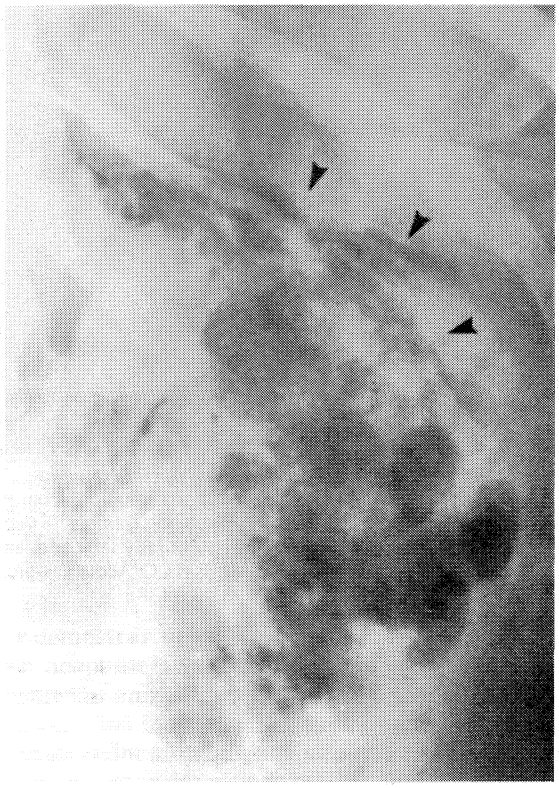


Fig. 14-22. Parte de una radiografía de abdomen de una mujer con diabetes y pielonefritis enfisematosa. Las *puntas de flecha* marcan las delgadas medialunas de gas encontradas alrededor del riñón. Otras zonas del riñón muestran pequeñas burbujas de gas que se extienden radialmente en el parénquima.

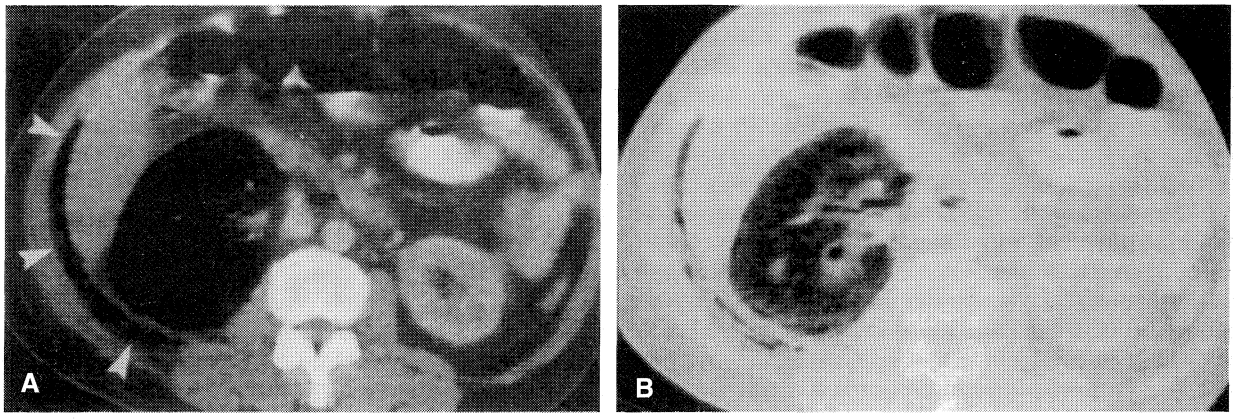


Fig. 14-23. Pielonefritis enfisematosa tipo I con destrucción renal completa en una mujer de 49 años. **A.** La TC del riñón derecho muestra su destrucción completa con el gas (*puntas de flecha*) extendiéndose más allá de la fascia renal. **B.** La TC con una ventana pulmonar modificada muestra las características estrías de gas en el riñón completamente destruido. La paciente murió al llegar al departamento de emergencias. (**A** y **B**, De Wan YL, Lee TY, Bullard MJ, Tsai CC: Acute gas-producing bacterial renal infection: correlation between imaging findings and clinical outcome. Radiology 1996;198:433-438.)

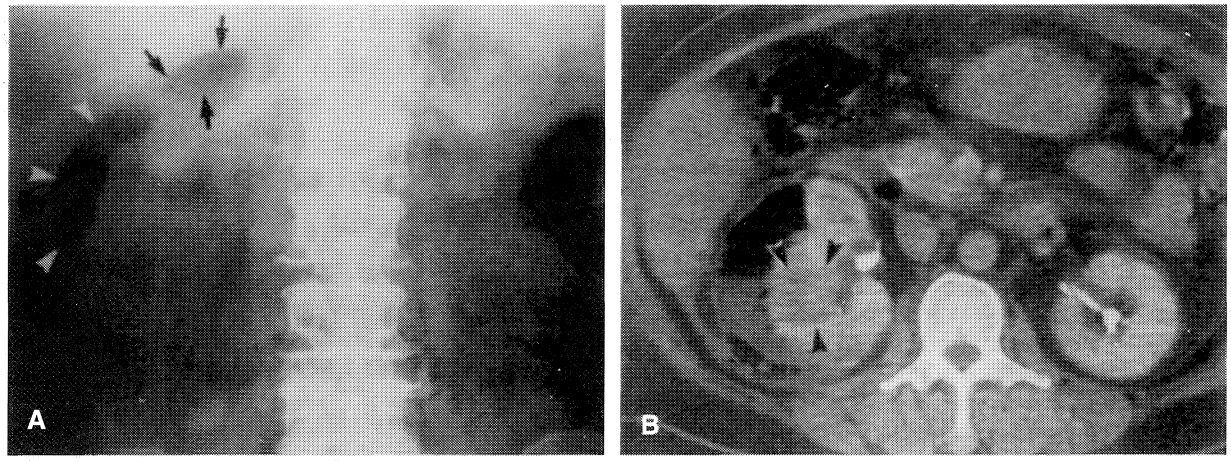


Fig. 14-24. Pielonefritis enfisematosa tipo II en una mujer de 57 años de edad. **A.** La radiografía muestra gas en forma de medialuna (*puntas de flecha*) y tabicado (*flechas*) en la zona renal derecha. **B.** La imagen por TC obtenida después de la administración del medio de contraste muestra una zona de baja atenuación (*puntas de flecha*) en el riñón derecho debida a una pielonefritis aguda, así como un absceso subcapsular con líquido y gas en burbujas y tabicado. La paciente sobrevivió después de que se le efectuó un drenaje percutáneo. (**A** y **B**, De Wan YL, Lee TY, Bullard MJ, Tsai CC: Acute gas-producing bacterial renal infection: correlation between imaging findings and clinical outcome. Radiology 1996;198:433-438.)

Manejo

Los pacientes con esta complicación infecciosa están habitualmente muy enfermos y se requieren medidas de sostén rápidas. **Debe comenzarse el tratamiento con los agentes antimicrobianos apropiados y el control de la diabetes. La obstrucción del riñón afectado, si existe, debe eliminarse, y se debe establecer la función del riñón contralateral, porque el 10% de los casos informados han sido bilaterales** (Freiha y col., 1979). Como el dióxido de carbono se difunde rápidamente en los tejidos corporales, la observación de gas intraparenquimatoso persistente indica un tratamiento ineficaz; en ese caso es necesario el drenaje quirúrgico o la nefrectomía (Schainuck y col., 1968). **Freiha y col. (1979) han subrayado que el tratamiento quirúrgico debe ser la extirpación completa, porque la mayoría de los intentos de respetar tejido renal fueron infructuosos para mantener la función del riñón o disminuir la morbilidad del paciente. En casos seleccionados, el drenaje percutáneo combinado con el tratamiento médico puede llevar a la recuperación completa y conservar la función renal** (Hall JR y col., 1988).

Absceso renal

El absceso o carbunclo renal es una acumulación de material purulento confinada al parénquima renal. Antes de la era antimicrobiana, el 80% de los abscesos renales eran atribuidos a la siembra hematógena con estafilococos (Campbell, 1930). Aunque los datos experimentales y clínicos demuestran la facilidad de formación de abscesos en los riñones normales después de la inoculación hematógena con estafilococos, el uso extenso de antimicrobianos a partir de la década de 1950 parece haber disminuido la propensión a la formación de abscesos por gérmenes grampositivos (De-Navasquez, 1950; Cotran, 1969).

Desde aproximadamente 1970, los microorganismos gramnegativos han sido la causa de la mayoría de los abscesos renales de los adultos. La siembra hematógena renal por microorganismos gramnegativos es posible, pero no es probable que ésta sea la vía primaria de la formación de abscesos por gérmenes gramnegativos. No hay ninguna evidencia clínica de que una septicemia por gramnegativos anteceda a la mayoría de las lesiones. Además, es casi imposible producir en animales una pielonefritis hematógena por gramnegativos a menos que medie un traumatismo o una obstrucción completa del riñón (Cotran, 1969; Timmons y Perlmutter, 1976). El riñón parcialmente obstruido rechaza los inóculos hematógenos de microorganismos gramnegativos de la misma forma que un riñón normal. Por ende, las infecciones ascendentes asociadas con obstrucción tubular producida por infecciones previas o cálculos parece ser la vía primaria para la formación de abscesos por microorganismos gramnegativos. Dos tercios de los abscesos por gramnegativos en los adultos se asocian con cálculos o daño renal (Salvatierra y col., 1967). Aunque la asociación de pielonefritis con reflujo vesicoureteral está bien establecida, la asociación de absceso renal con reflujo vesicoureteral se ha observado con poca frecuencia (Segura y Kelalis, 1973). Observaciones más recientes, sin embargo, indican que el reflujo se asocia a menudo con los abscesos renales y persiste mucho tiempo después de la esterilización del aparato urinario (Timmons y Perlmutter, 1976).

Presentación clínica

El paciente puede presentarse con fiebre, escalofríos, dolor abdominal o lumbar y, a veces, pérdida de peso y malestar general. Puede haber síntomas de cistitis. En ocasiones estos síntomas son vagos y demoran el diagnóstico hasta la exploración quirúrgica o, en los casos más graves, hasta la autopsia (Anderson y McAninch,

1980). Una historia cuidadosa puede revelar la existencia de una fuente de infección por microorganismos grampositivos 1 a 8 semanas antes del inicio de los síntomas urinarios. La infección puede haber ocurrido en cualquier zona del cuerpo. Los carbúnculos cutáneos múltiples y el abuso de drogas intravenosas introducen microorganismos grampositivos en la circulación sanguínea. Otras localizaciones frecuentes son boca, pulmones y vejiga (Lyons y col., 1972). Las infecciones urinarias complicadas, acompañadas de estasis, cálculos, embarazo, vejiga neurogénica y diabetes mellitus también parecen predisponer al paciente a la formación de abscesos (Anderson KA y McAninch, 1980).

Hallazgos de laboratorio

El paciente tiene típicamente una marcada leucocitosis. Los hemocultivos suelen ser positivos. La piuria y la bacteriuria pueden no ser evidentes a menos que el absceso se comunique con el sistema colector. Debido a que los microorganismos grampositivos son en la mayoría de los casos transportados por la sangre, es característico que los urocultivos no muestren ningún desarrollo o revelen un microorganismo diferente al aislado del absceso. Cuando el absceso contiene microorganismos gramnegativos, en el urocultivo se encuentra habitualmente el mismo microorganismo aislado del absceso.

Hallazgos en los estudios por imágenes

Los hallazgos urográficos dependen de la naturaleza y la duración de la infección. La diferenciación entre los abscesos renales tempranos y la pielonefritis aguda puede ser difícil, porque la mayoría de los abscesos son pequeños. **En los pacientes en los que la formación del absceso ha progresado a partir de un episodio de nefritis bacteriana aguda, o en aquellos en los que el riñón ha sido sembrado por una infección externa, el examen radiológico puede mostrar agrandamiento renal generalizado, con distorsión del contorno renal en el lado comprometido.** También puede ser evidente la fijación renal en placas en inspiración y espiración y el borramiento de la sombra del psoas correspondiente. A menudo hay escoliosis, con la concavidad hacia el riñón afectado. Si el compromiso renal es difuso, el nefrograma está retardado o incluso ausente. Cuando el absceso es más localizado, los hallazgos pueden ser similares a los de una nefritis bacteriana aguda localizada.

En un absceso más crónico, las anomalías urográficas predominantes son las de una masa renal. El sistema calicinal puede estar mal definido o verse distorsionado o incluso amputado (Resnick y Older, 1982). La tomografía renal revela por lo común una radiolucidez relativa en la zona afectada. A veces, el urograma excretor parece normal a pesar de la presencia de un absceso renal, particularmente si éste involucra la porción anterior o posterior del riñón, sin desplazar el parénquima o el sistema colector.

La ecografía y la TC son útiles para distinguir un absceso de otras enfermedades renales inflamatorias. **La ecografía es el método más rápido y menos oneroso para demostrar un absceso renal. Se encuentra una lesión ocupante anecoica o de baja ecodensidad con transmisión aumentada** (fig. 14-25). Los márgenes de un absceso son indistinguibles en la fase aguda, pero la estructura contiene unos pocos ecos y el parénquima renal circundante está edematoso (Fiegler, 1983). Posteriormente, el aspecto tiende a ser el de una masa bien definida. El aspecto interno, sin embargo, varía desde una masa anecoica casi sólida a una estructura con gran número de ecos internos de bajo nivel (Schneider y col., 1976). El número de ecos depende de la cantidad de detritos celulares en el interior del absceso. La presencia de aire produce un eco intenso con una sombra. La diferenciación entre un absceso y un tumor es imposible en muchos casos. La arteriografía se usa muy pocas veces para demostrar la presencia de abscesos. El centro de la masa tiende a ser hipervascular o avascular, con aumento de la vascularidad en los bordes corticales y falta de desplazamiento vascular y neovascularización.

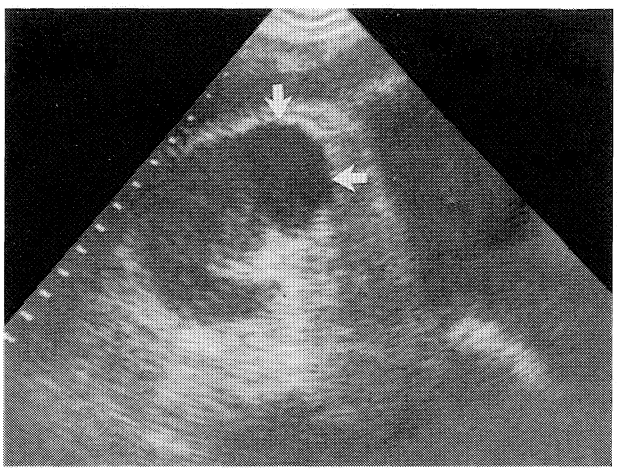


Fig. 14-25. Absceso renal agudo. La ecografía transversal del riñón derecho muestra una masa hipoecoica redondeada, localizada, con márgenes imprecisos (*flechas*) en la porción anterior del riñón.

La TC es el procedimiento diagnóstico de elección en los abscesos renales porque proporciona una excelente delimitación tisular. En la TC, los abscesos están característicamente bien definidos antes y después de la administración de agentes de contraste. Los hallazgos dependen en parte de la edad y la gravedad del absceso (Baumgarten y Baumgarten, 1997). **Al principio, la TC muestra agrandamiento renal y áreas localizadas, redondeadas, de atenuación disminuida (fig. 14-26). Después de varios días del inicio de la infección, comienza a formarse una pared fibrótica espesa alrededor del absceso. Se observa una masa anecoica o ligeramente ecogénica, por la presencia de detritos necróticos. La TC de un absceso crónico muestra la obliteración de los planos tisulares adyacentes, engrosamiento de la fascia de Gerota, una masa parenquimatosa redonda u oval de atenuación baja y una pared inflamatoria circundante de atenuación ligeramente más alta, que forma un anillo cuando la imagen es reforzada con material de contraste (fig. 14-27). El signo del anillo es causado por el aumento de**

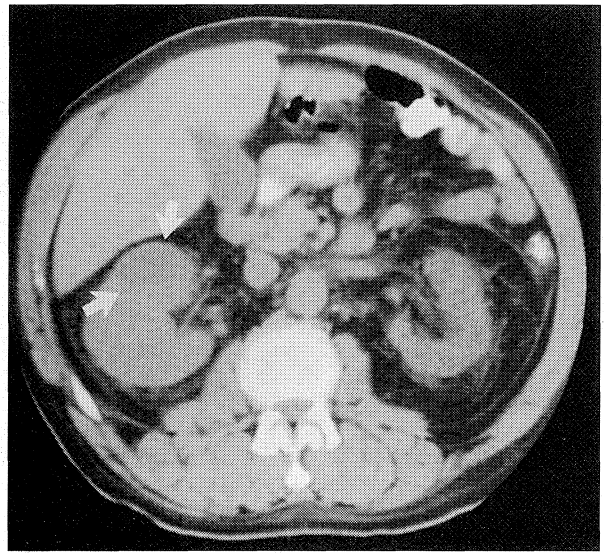


Fig. 14-26. Absceso renal agudo. La TC sin contraste a través de la porción media del riñón derecho muestra el agrandamiento renal derecho y una zona de atenuación disminuida (*flechas*). Después del tratamiento antimicrobiano, la TC de seguimiento mostró regresión completa de estos hallazgos.

la vascularización de la pared del absceso (Callen, 1979; Gerzof y Gale, 1982).

La obtención de imágenes con radioisótopos de galio o indio algunas veces es útil para evaluar a los pacientes con abscesos renales (véanse las secciones anteriores de este capítulo y el capítulo 6, Fisiología y fisiopatología renales).

Manejo

Aunque el tratamiento clásico del absceso ha sido la incisión percutánea o a cielo abierto y el drenaje, hay buena evidencia de que el uso de antimicrobianos por vía intravenosa y la observación cuidadosa de un absceso pequeño de menos de 3 cm de diámetro, si se comienza en una fase temprana de la evolución, puede obviar los procedimientos quirúrgicos (Hoverman y col., 1980; Levin y col., 1984). La aspiración con aguja guiada por TC o ecografía puede ser necesaria para diferenciar un absceso de un tumor hipervascular. El material aspirado puede cultivarse e instituirse el tratamiento antibiótico apropiado de acuerdo con los resultados.

La elección del tratamiento antimicrobiano empírico depende de la presunta fuente de infección. Cuando se sospecha una diseminación hematógena, el microorganismo patógeno aislado con mayor frecuencia es *Staphylococcus* resistente a penicilinas y el antibiótico de elección es por lo tanto una penicilina penicilasa-resistente (Schiff y col., 1977). Si hay antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina, los fármacos recomendados son una cefalosporina o la vancomicina. Los abscesos corticales que se forman en un aparato urinario anormal se asocian con patógenos gramnegativos más típicos y deben tratarse empíricamente por vía intravenosa con cefalosporinas de tercera generación, penicilinas antipseudomonas o un aminoglucósido hasta que pueda aplicarse el tratamiento específico. Los pacientes deben ser sometidos a exámenes seriados con ecografías o TC hasta la resolución del absceso. Una evolución clínica desfavorable debe llevar a la sospecha de un diagnóstico erróneo o de una infección no controlada, con el desarrollo de abscesos perirrenales o la infección con un microorganismo resistente a los agentes antimicrobianos usados en el tratamiento.

Los abscesos de 3 a 5 cm de diámetro y los abscesos de menor tamaño en el huésped inmunocomprometido o en los que no responden al tratamiento antimicrobiano deben drenarse por vía percutánea (Fernández y col., 1985; Fowleres y Perkins, 1994; Siegel y col., 1996). **El drenaje quirúrgico, sin embargo, es actualmente el procedimiento de elección para la mayoría de los abscesos renales de más de 5 cm de diámetro.**

Hidronefrosis infectada y pionefrosis

La *hidronefrosis infectada* es la infección bacteriana del riñón hidronefrótico. El término *pionefrosis* designa una hidronefrosis infectada asociada con destrucción supurada del parénquima renal en la que hay pérdida total o casi total de la función del riñón (fig. 14-28). Es difícil determinar clínicamente dónde

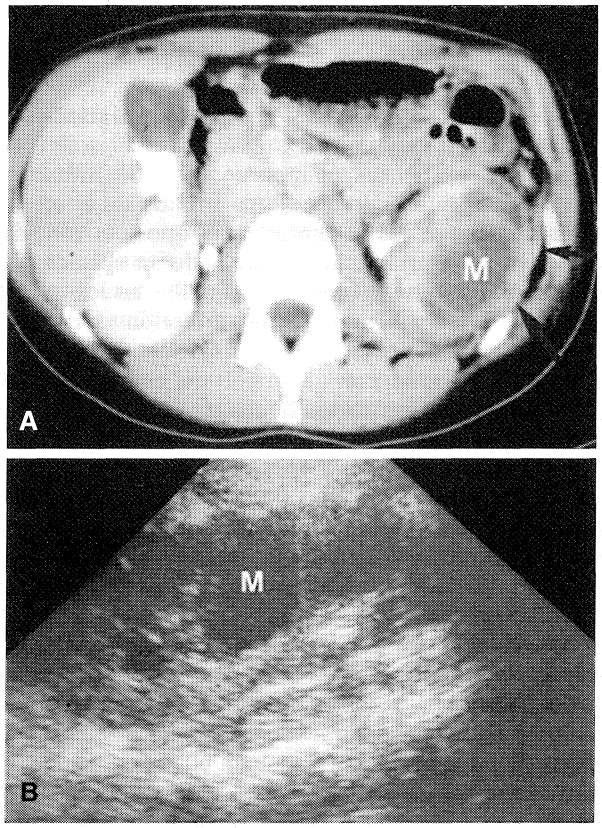


Fig. 14-27. A. Absceso renal crónico. La TC con contraste muestra una masa de baja densidad, tabicada, irregular (M), que afecta gran parte del riñón izquierdo. Se observa el engrosamiento de la fascia perirrenal (*puntas de flecha*) y la extensa compresión del sistema colector renal. Los hallazgos son típicos de un absceso renal. **B.** La ecografía longitudinal revela una masa hipoecoica tabicada (M) que ocupa la mayor parte del volumen del parénquima renal.

termina una hidronefrosis infectada y comienza una pionefrosis. El diagnóstico y el tratamiento rápidos de la pionefrosis son esenciales para evitar la pérdida permanente de la función renal y prevenir la sepsis.

Presentación clínica

El paciente habitualmente está muy enfermo, con fiebre alta, escalofríos, dolor lumbar y dolor a la palpación. A veces, sin embargo, puede tener solo temperatura elevada y quejas de molestias difusas gastrointestinales. Los antecedentes de cálculos, infección o cirugía del aparato urinario son frecuentes. Si el uréter está completamente obstruido puede no haber bacteriuria.

Hallazgos en los estudios por imágenes

Los hallazgos urográficos son los de una obstrucción del aparato urinario y dependen del grado y la duración de la obstrucción. La urografía excretora muestra un riñón deteriorado funcionalmente o hidronefrótico no funcionante en el 50% de los casos (Coleman y col., 1981). La ecografía renal es el procedimiento más útil para diagnosticar pionefrosis, y puede mostrar uno de cuatro patrones: 1) ecos persistentes provenientes de la porción inferior del sistema colector; 2) un nivel de líquido-detritos con ecos dependientes que se desplazan cuando el paciente cambia de posición; 3) ecos intensos con sombra acústica producida por el aire presente en el sistema colector, o 4) ecos débiles a lo largo de un sistema colector dilatado (Coleman y col., 1981). En contraste, la pelvis renal muestra siempre buena transmisión ultrasónica en la hidronefrosis infectada. Si la ecografía no es diagnóstica, debe obtenerse una pielografía retrógrada; habitualmente muestra la obstrucción ureteral con un defecto de relleno irregular en la pelvis renal causado por el sedimento purulento.

Manejo

Una vez hecho el diagnóstico de pionefrosis, se comienza el tratamiento con los fármacos antimicrobianos apropiados y el drenaje de la pelvis infectada. Puede introducirse un catéter ureteral para drenar el riñón, pero si la obstrucción lo impide, se coloca una sonda de nefrostomía percutánea (Camunez y col., 1989). Cuando el paciente se torna estable hemodinámicamente, en general se necesitan otros procedimientos para identificar y tratar la fuente de la obstrucción.

Absceso perirrenal

La mortalidad de los abscesos perirrenales, que puede llegar al 56% (Salvatierra y col., 1967), es causada en parte por la larga demora en establecer el diagnóstico. El diagnóstico es dificultoso sobre la base únicamente de la historia clínica y el examen físico porque los hallazgos son inespecíficos. Desde alrededor de 1980, las nuevas técnicas de diagnóstico por imágenes y los modernos agentes antimicrobianos han mejorado el diagnóstico y el tratamiento de este cuadro.

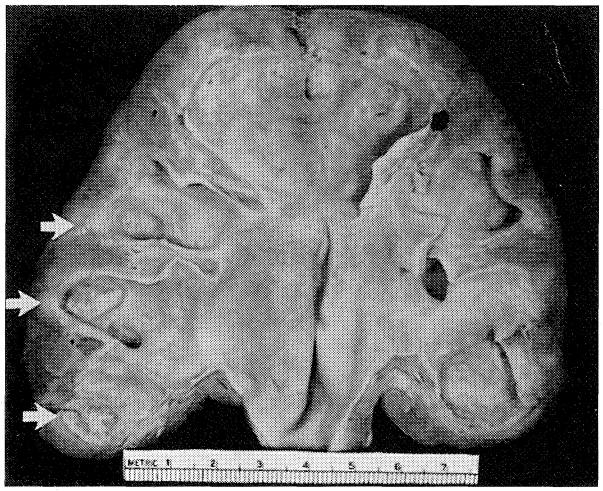


Fig 14-28. Pionefrosis, pieza macroscópica. Se aprecia un marcado adelgazamiento de la corteza y la médula renales, destrucción supurativa del parénquima (*flechas*) y distensión de la pelvis y los cálices. De la incisión previa salió gran cantidad de material purulento. El uréter tenía una obstrucción distal al punto de sección.

Se cree que los abscesos perirrenales se originan por la siembra hematógena a partir de sitios de infección o por extensión al riñón de una IU ascendente. Se localizan dentro de la fascia de Gerota. Cuando una infección perirrenal rompe la fascia de Gerota e invade el espacio pararrenal, el absceso se hace pararrenal. Los abscesos pararrenales también pueden ser el resultado de trastornos infecciosos del intestino, el páncreas o la cavidad pleural. Thorley y col. (1974) encontraron en su revisión que la bibliografía sobre abscesos perirrenales había cambiado desde la introducción de los agentes antimicrobianos en la década de 1940. Estos autores informaron que el porcentaje de casos causados por estafilococos disminuyó del 45% antes de 1940 al 6% a partir de entonces, y que los casos atribuibles a *E. coli* y *Proteus* aumentaron del 8 al 30% y del 4 al 44%, respectivamente. Los autores consideran que este cambio refleja el uso expeditivo de agentes antimicrobianos para tratar infecciones de la piel y las heridas desde la década de 1940; el uso del tratamiento antimicrobiano disminuye la posibilidad de siembra hematógena de la infección. Estudios más recientes apoyan estas observaciones (Merimsky y Feldman, 1981; Saiki y col., 1982).

Presentación clínica

Como subrayaron Thorley y col. (1974), es raro el paciente clásico con una infección cutánea o una IU seguida 1 a 2 semanas después por fiebre y dolor lumbar unilateral. En su grupo de 52 pacientes, el 58% había tenido síntomas durante más de 14 días. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre, dolor lumbar o abdominal, escalofríos y disuria; los hallazgos físicos mostraron sensibilidad al tacto en las regiones lumbar y abdominal y fiebre (Thorley y col., 1974; Saiki y col., 1982). Sin embargo, un tercio de los pacientes puede permanecer afebril. En la revisión realizada por Saiki y col. (1982), había una masa en el flanco en el 47% de los pacientes. En

varias series, del 36% (Thorley y col., 1974) al 42% (Merimsky y Feldman, 1981) de los pacientes tenía diabetes y del 19 al 50% portaba cálculos (Thorley y col., 1974; Sheinfeld y col., 1989).

Bacteriología y hallazgos de laboratorio

Edelstein y McCabe (1988) han demostrado que los urocultivos identifican al patógeno infectante solo en un tercio de los casos. El hemocultivo, particularmente con microorganismos múltiples, fue más frecuentemente indicativo de absceso perirrenal, pero identificó al patógeno en menos de la mitad de los casos. Por consiguiente, el tratamiento basado en los urocultivos y hemocultivos puede ser inadecuado. La mayoría de los pacientes tenía un recuento leucocitario de 10^4 o más (Thorley y col., 1974; Truesdale y col., 1977; Saiki y col., 1982). Sorprendentemente, los análisis de orina efectuados en el momento de la internación eran normales en el 25% de los 52 pacientes con abscesos perirrenales evaluados por Thorley y col. (1974).

Hallazgos en los estudios por imágenes

Aunque la radiografía simple de abdomen se informa como normal en el 40% de los pacientes con absceso perirrenal (Thorley y col., 1974), las anomalías que pueden verse en el lado afectado son el borramiento de la sombra del psoas, masas renales, contornos renales ausentes, cálculos y gas retroperitoneal. Estos mismos investigadores informaron que aproximadamente en el 20% de los casos los urogramas intravenosos eran normales. Cuando había anomalías, se encontraban del lado del absceso y mostraban un riñón con poca o ninguna función en el 64% de los pacientes, calicectasis o dilatación calicial en el 39%, cálculos en el 14% y desplazamiento renal en el 4%. Otros autores informan que la urografía intravenosa puede mostrar una fascia renal desplazada (por delante, la fascia de Zuckerkandl y por detrás la fascia de Gerota) y la arteriografía renal puede revelar desplazamiento de la arteria capsular renal fuera del riñón (Meyers y col., 1974) (fig. 14-29).

Lamentablemente, ninguna de estas anomalías es patognomónica. Un examen más específico para el absceso

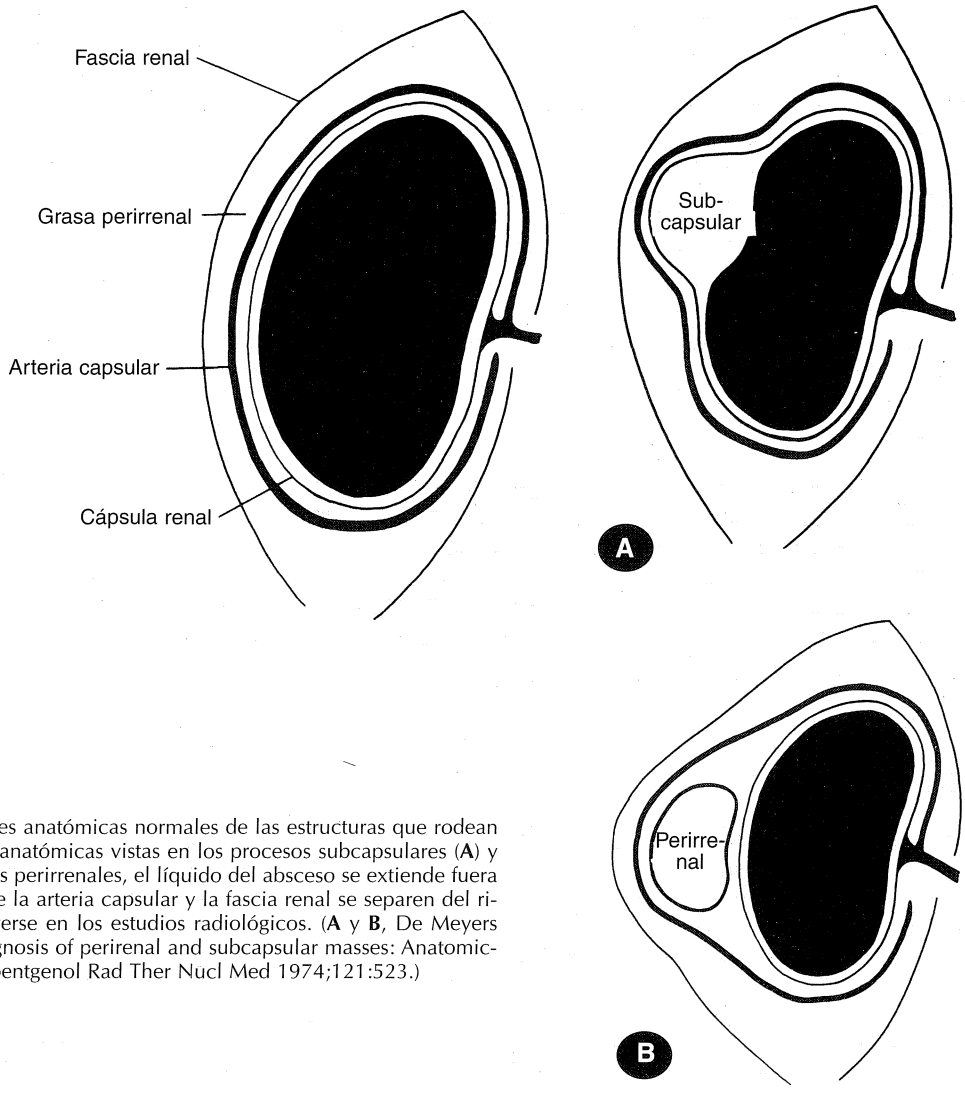


Fig. 14-29. *Izquierda,* relaciones anatómicas normales de las estructuras que rodean el riñón. *Derecha,* diferencias anatómicas vistas en los procesos subcapsulares (**A**) y perirrenales (**B**). En los abscesos perirrenales, el líquido del absceso se extiende fuera de la cápsula renal, y hace que la arteria capsular y la fascia renal se separen del riñón. Estos hallazgos pueden verse en los estudios radiológicos. (**A** y **B**, De Meyers MA, Whalen JP, Evans JA: Diagnosis of perirenal and subcapsular masses: Anatomic-radiologic correlation. Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med 1974;121:523.)

perirrenal es la valoración de la movilidad renal por fluoroscopia o radiografías en inspiración-espiración. Los riñones normales que no han sido operados deben desplazarse 2 a 6 cm con la respiración, pero un riñón con un absceso perirrenal se fija a los tejidos circundantes y no se mueve con la respiración. En una serie de 71 pacientes con abscesos perirrenales, Salvatierra y col. (1967) informaron que fueron evaluados solo 12 pacientes en lo que respecta a la movilidad renal, y que en 10 de los 12 ésta se hallaba ausente.

En la actualidad, la ecografía renal y la TC son los medios más específicos para evaluar y localizar los abscesos perirrenales. La ecografía puede adoptar diversos aspectos, que van desde una masa casi anecoica que desplaza el riñón hasta una acumulación ecogénica que tiende a fundirse con la grasa normalmente ecogénica presente dentro de la fascia de Gerota (Corriere y Sandler, 1982). La aspiración diagnóstica bajo guía ecográfica conlleva una morbilidad mínima (Conrad y col., 1977). **La TC define con excelente detalle anatómico la distorsión renal y la presencia de líquido o gas perirrenal asociado con los abscesos perirrenales** (Mendez y col., 1979; Wolverson y col., 1979; Haaga y Weinstein, 1980, Hoddick y col., 1983) (fig. 14-30). Hoddick y col. (1983), en una serie mixta de abscesos renales y perirrenales, concluyeron que la TC es más sensible que la ecografía para la evaluación de las infecciones graves renales y perirrenales.

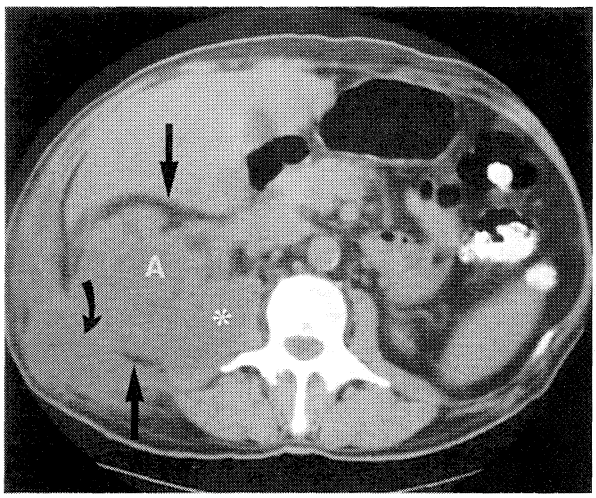


Fig. 14-30. La TC sin contraste a través del polo inferior del riñón derecho (nefrectomía izquierda previa) muestra un extenso absceso perirrenal. El absceso (A) distorsiona y agranda el contorno renal, infiltra la grasa perirrenal (*flechas rectas*) y también se extiende al interior del músculo psoas (*asterisco*) y a los tejidos blandos del flanco (*flecha curva*). Se observa también que la grasa del sistema colector renal normal ha sido obliterada por el proceso.

Manejo

Aunque los agentes antimicrobianos son útiles para controlar la sepsis y prevenir la diseminación de la infección, el tratamiento primario del absceso perirrenal es el drenaje; los informes de éxito con el empleo de agentes antimicrobianos solos son raros (Herlitz y col., 1981). Un análisis detallado de 52 pacientes con absceso perirrenal realizado por Thorley y col. (1974) apoya este principio. En ese estudio, la mitad de los pacientes fueron internados en servicios médicos y la otra mitad en servicios quirúrgicos; el 65% de los internados en los servicios médicos murieron, frente al 23% de los internados en servicios quirúrgicos. Estas tasas de mortalidad reflejan las diferencias en la población de pacientes. Los internados en servicios médicos estaban habitualmente más enfermos y tenían temperaturas más altas, más enfermedades subyacentes y síntomas más indefinidos. Lo más importante es que ninguno de los internados en salas de clínica tenía un diagnóstico de absceso perirrenal, en tanto que el 73% de los internados en salas quirúrgicas sí lo tenían. Aunque el 71% de todos los pacientes fueron sometidos finalmente al tratamiento quirúrgico de sus abscesos perirrenales, la demora en establecer el diagnóstico de los pacientes internados en los servicios médicos pospuso el tratamiento definitivo y por consiguiente causó una mortalidad más alta.

Aunque el drenaje quirúrgico, o la nefrectomía si el riñón no es funcional o está severamente infectado, constituye el tratamiento clásico de los abscesos perirrenales, la ecografía y la TC renales hacen posible la aspiración percutánea y el drenaje de las acumulaciones perirrenales pequeñas (Haaga y Weinstein, 1980; Elyaderani y col., 1981; Edelstein y McCabe, 1988). Haaga y Weinstein (1980), sin embargo, consideran que el drenaje percutáneo está contraindicado para las grandes cavidades abscedadas llenas con líquido espeso y purulento.

Una vez que se ha drenado el absceso perirrenal, debe encararse el problema subyacente. Algunos cuadros, como el absceso cortical renal o la comunicación entérica, requieren atención inmediata. La nefrectomía para la pionefrosis puede realizarse en forma simultánea con el drenaje del absceso perirrenal si el estado del paciente es bueno. En otros casos, conviene drenar el absceso perirrenal primero y corregir el problema subyacente o realizar una nefrectomía cuando el estado del paciente ha mejorado.

Absceso perirrenal y pielonefritis aguda

Ya se ha señalado que el principal obstáculo en el tratamiento de los abscesos perirrenales es la demora en el diagnóstico. **En la serie de Thorley y col. (1974), un diagnóstico erróneo frecuente fue la pielonefritis aguda. En su revisión, estos autores encontraron que hay dos factores que diferencian el absceso perirrenal de la pielonefritis aguda: 1) la mayoría de los pacientes con pielonefritis no complicada había tenido síntomas durante menos de 5 días antes de la hospitalización, en tanto que la mayoría de los pacientes con abscesos perirrenales había tenido síntomas durante más de 5 días, y 2) ningún paciente con pielonefritis aguda seguía febril después de 4 días de comenzado el tratamiento con los agentes antimicrobianos apropiados. Todos los pacientes con abscesos perirrenales tenían fiebre durante 5 días por lo menos, con una mediana de 7 días.**

Los pacientes con enfermedad poliquística renal sometidos a hemodiálisis pueden ser particularmente sus-

ceptibles a la progresión de una IU aguda a un absceso perirrenal. De 445 pacientes bajo hemodiálisis crónica en el Programa Regional de Enfermedades del Riñón en Minneapolis, el 5,4% tenía enfermedad poliquística renal y el 33,3% desarrolló una IU sintomática (Sweet y Keane, 1979). Ocho (62,5%) desarrollaron abscesos perirrenales, y 3 de éstos murieron. Según los investigadores, todas las IU, incluso aquellas que progresaron a abscesos perirrenales, fueron tratadas rápidamente con los agentes antimicrobianos apropiados, y todos los pacientes de este grupo estaban afebriles y asintomáticos cuando se suspendieron los antibióticos. No obstante, después de diversos períodos aparecieron síntomas atribuibles a un absceso perirrenal en 8 de los pacientes.

Pielonefritis xantogranulomatosa

La pielonefritis xantogranulomatosa es una infección renal rara, grave y crónica que produce típicamente destrucción renal difusa. En la mayoría de los casos es unilateral y da lugar a un riñón agrandado, no funcionante, asociado con uropatía obstructiva secundaria a nefrolitiasis. En este cuadro, el examen macroscópico del riñón revela nódulos amarillos y granulación pericalicial. La entidad es rara y solo se encuentra aproximadamente en el 0,6% (Malek y col., 1972) al 1,4% (Ghosh, 1955) de los pacientes con inflamación renal evaluada anatomopatológicamente. Tiene importancia, sin embargo, porque es "una gran imitadora" (Malek y Elder, 1978; Tolia y col., 1980). A menudo se diagnostica erróneamente como un tumor renal (Anhalt y col., 1971; Malek y Elder, 1978; Flynn y col., 1979; Lorentzen y Overgaard, 1980; Tolia y col., 1980).

Patogenia

Los factores primarios necesarios para el desarrollo de la pielonefritis xantogranulomatosa son la obstrucción, una IU y la nefrolitiasis. Aunque la patogenia es desconocida, se ha propuesto que la obstrucción es la anomalía primaria, seguida por la infección con *E. coli* que lleva a la destrucción del tejido y a la colección de material lipídico por los histiocitos. Estos macrófagos cargados de lípidos (células xantomatosas) se encuentran distribuidos en capas alrededor de los abscesos del parénquima y de los cálices y están entremezclados con linfocitos, células gigantes y células plasmáticas. Como consecuencia, hay una reacción de tejido fibroso que forma un proceso granulomatoso, inicialmente en la pelvis renal y los cálices, que infiltra, destruye y reemplaza el parénquima renal. La nefrolitiasis se ha encontrado hasta en el 83% de los pacientes en diversas series; cerca de la mitad de los cálculos renales han sido del tipo coraliforme (Parsons MA y col., 1983; Chuang y col., 1992; Nataluk y col., 1995).

Anatomía patológica

El proceso patológico es habitualmente unilateral, aunque se han informado casos de enfermedad bilateral. La pielonefritis xantogranulomatosa puede ser dividida de acuerdo con la extensión del compromiso retroperitoneal: 1) el riñón únicamente; 2) el riñón y la grasa perirrenal y 3) el riñón, la grasa perirrenal y el retroperitoneo (Malek y Elder, 1978). Además, la enfermedad puede afectar al riñón en forma difusa o solo el tejido pericalicinal (Moller y Kristensen, 1980; Tolia y col., 1980).

Macroscópicamente, el riñón afectado muestra por lo general nódulos blancoamarillentos, pionefrosis y hemorragias (Moller y Kristensen, 1980). Además de las células xantomatosas, a menudo se ve necrosis e inflamación y con frecuencia se encuentra hemosiderina dentro de los histiocitos (Moller y Kristensen, 1980). Según destacan Moller y Kristensen (1980), las células xantomatosas no son específicas de la pielonefritis xantogranulomatosa, sino que también aparecen en otros cuadros, como la neumonía obstructiva, en los que se asocian inflamación y obstrucción. Se ha informado junto con esta enfermedad el carcinoma de células de transición de la pelvis renal (McDonald, 1981; Tolia y col., 1981).

En la mayoría de casos, el diagnóstico lo hace el anatomopatólogo después de la operación. Por este motivo, una prueba que pudiera proporcionar un diagnóstico preoperatorio sería valiosa. En un informe preliminar, unos investigadores han demostrado que los estudios citológicos preoperatorios del sedimento urinario en 4 de 5 pacientes con pielonefritis xantogranulomatosa anatomopatológicamente comprobada mostraron células xantomatosas renales (Ballesteros y col., 1980). Otros 4 riñones afectados de hidronefrosis o inflamación crónica tuvieron resultados citológicos negativos para células xantomatosas.

Presentación clínica

La mayoría de los pacientes se presenta con dolor lumbar (69%), fiebre y escalofríos (69%) y bacteriuria persistente (46%) (Malek y Elder, 1978). Puede haber síntomas no definidos adicionales, como malestar general. En el examen físico, el 62% de los pacientes presentaba una masa lumbar y el 35% había tenido cálculos (Malek y Elder, 1978).

Bacteriología y hallazgos de laboratorio

Aunque la revisión de la bibliografía demuestra que *Proteus* es el microorganismo que interviene más comúnmente en la pielonefritis xantogranulomatosa (Anhalt y col., 1971; Tolia y col., 1981), ***E. coli* también es frecuente.** La prevalencia de *Proteus* puede reflejar su asociación con la formación de cálculos y la consiguiente obstrucción crónica e irritación. Malek y Elder (1978), en su análisis de 26 casos, encontraron que en los cultivos del tejido renal se desarrollaron bacterias en 22 de 23 casos. También se recuperaron anaerobios (Malek y Elder, 1978).

Aproximadamente el 10% de los pacientes tiene cultivos mixtos. Cerca de un tercio no presenta desarrollo bacteriano en su orina, probablemente porque muchos pacientes han recibido hace poco o están recibiendo agentes antimicrobianos cuando se obtienen los cultivos. El microorganismo infectante solo puede ponerse de ma-

nifiesto por cultivos de los tejidos obtenidos durante la cirugía. En el análisis de orina es habitual la presencia de pus y proteínas. Además, el análisis de sangre revela a menudo anemia y puede demostrar disfunción hepática hasta en el 50% de los pacientes (Malek y Elder, 1978).

La pielonefritis xantogranulomatosa casi siempre es unilateral; por lo tanto, la uremia o la insuficiencia renal franca es poco frecuente (Goodman y col., 1979; Gregg y col., 1999). Recientemente, Ballesteros y col. (1980) informaron el diagnóstico preoperatorio de certeza de pielonefritis xantogranulomatosa en el 80% de sus pacientes mediante el examen citológico seriado de orina.

Hallazgos radiológicos

La urografía intravenosa muestra cálculos renales en el 38 (Malek, 1978) **al 70% de los pacientes** (Anhalt y col., 1971), **falta de excreción en el 27** (Malek y Elder, 1978) **al 80%** (Anhalt y col., 1971), **una masa renal en el 62%** (Malek y Elder, 1978) **y deformidad calicial en el 46%** (Malek y Elder, 1978). En la ecografía renal se observa habitualmente un riñón agrandado, con una zona ecogénica central grande y un aumento del patrón anecoico del parénquima (VanKirk y col., 1980).

La TC es probablemente la técnica radiológica más útil para evaluar a los pacientes con pielonefritis xantogranulomatosa (fig. 14-31). **Habitualmente muestra una gran masa reniforme con la pelvis renal rodeando estrechamente una calcificación central, pero sin dilatación pelviana** (Solomon y col., 1983; Goldman y col., 1984; Hartman, 1985b). El parénquima renal está reemplazado por masas múltiples de densidad igual a la del agua, que representan los cálices dilatados y las cavidades de abscesos llenas de cantidades variables de pus y detritos. En las imágenes intensificadas, las paredes de estas cavidades se presentan intensamente congestivas por la abundante vascularización que existe dentro del tejido de granulación. Las cavidades mismas, sin embargo, no se intensifican, en tanto que los tumores y otras lesiones inflamatorias habitualmente sí lo hacen. La TC es particularmente útil para demostrar la magnitud del compromiso renal y puede indicar si los órganos adyacentes o la pared abdominal están afectados por la pielonefritis xantogranulomatosa (Eastham y col., 1994; Kaplan y col., 1997).

La centellografía renal con ácido ^{99m}Tc-dimercaptosuccínico (^{99m}Tc-DMSA) se usa para confirmar y cuantificar la falta diferencial de función en el riñón afectado (Gregg y col., 1999). La RM no ha reemplazado todavía a la TC en la evaluación de la inflamación renal, pero proporciona ciertas ventajas para definir la extensión extrarrenal de la inflamación (Soler y col., 1997). Las lesiones de la pielonefritis xantogranulomatosa pueden aparecer como focos quísticos de intensidad intermedia de señal en las imágenes T1-ponderadas y con hiperintensidad en las imágenes T2-ponderadas. La arteriografía muestra zonas hipervasculares, pero puede haber algunas zonas hipovasculares (Malek y Elder, 1978; VanKirk y col., 1980; Tolia y col., 1981). Por consiguiente, los estudios radiológicos, aunque son característicos, a menudo no permiten diferenciar entre una pielonefritis xantogranulomatosa y un carcinoma de células renales.

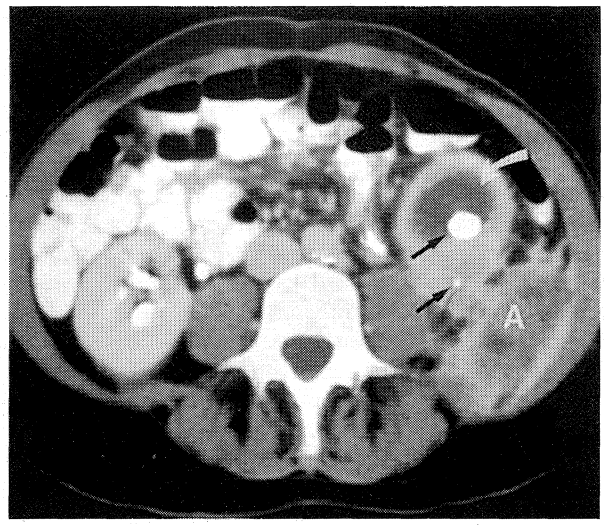


Fig. 14-31. Pielonefritis xantogranulomatosa. La TC con contraste muestra cálculos en el sistema colector y en el parénquima (*flechas rectas*) con pionefrosis del polo inferior (*flecha curva*) y un absceso irregular, predominantemente perirrenal, de baja densidad (A) que se extiende dentro de los tejidos blandos del flanco.

Manejo

El principal obstáculo para el tratamiento correcto de la pielonefritis xantogranulomatosa es el diagnóstico incorrecto. La pielonefritis xantogranulomatosa asociada con una dilatación masiva de la pelvis renal no puede distinguirse de la pielonefrosis. Cuando la pielonefritis xantogranulomatosa afecta un riñón contraído, pequeño, los hallazgos radiográficos son inespecíficos y no diagnósticos. La malacoplasia o malacoplaquia del parénquima renal puede presentarse con agrandamiento renal y masas inflamatorias múltiples que reemplazan al parénquima renal normal, pero habitualmente no hay cálculos. Los linfomas renales pueden asociarse con masas hipoecoicas múltiples que rodean una pelvis contraída, no dilatada, pero el linfoma suele ser obvio clínicamente y el compromiso renal es por lo común bilateral y no se asocia con cálculos (Hartman, 1985b). **En la mayoría de los pacientes, el diagnóstico es posoperatorio.** En efecto, en la serie de Malek de 26 pacientes (1978), solo 1 fue diagnosticado correctamente en el preoperatorio. El tratamiento antimicrobiano puede ser necesario para estabilizar al paciente antes de la operación, y a veces el tratamiento antimicrobiano prolongado erradica la infección y restaura la función renal (Mollier y col., 1995). Debido a que la anomalía renal se diagnostica a menudo antes de la operación como un tumor renal y/o es difusa, habitualmente se efectúa una nefrectomía. Si la pielonefritis xantogranulomatosa localizada se diagnostica en el preoperatorio o en la exploración, es posible la nefrectomía parcial (Malek y Elder, 1978; Tolia y col., 1980; Osca y col., 1997).

Los macrófagos cargados de lípidos en la pielonefritis xantogranulomatosa, sin embargo, recuerdan al adenocarcinoma de células claras y pueden ser difíciles de distinguir solamente mediante cortes por congelación. Además, la pielonefritis xantogranulomato-

sa se ha asociado al carcinoma de células renales, al carcinoma papilar de células de transición de la pelvis o la vejiga, y al carcinoma de células planas infiltrante de la pelvis renal (Schoborg y col., 1980; Pitts y col., 1981; Tolia y col., 1981). Por consiguiente, **si no puede excluirse un tumor renal maligno, se debe realizar una nefrectomía.** Cuando existe enfermedad difusa y extensa del retroperitoneo, puede ser necesario extirpar el riñón y la grasa perirrenal. En estas circunstancias, la operación puede ser difícil y requerir la disección del tejido granulomatoso para separarlo del diafragma, de los grandes vasos y del intestino (Malek y Elder, 1978; Flynn y col., 1979). Es importante eliminar toda la masa inflamatoria, porque casi en las tres cuartas partes de los pacientes el tejido xantogranulomatoso está infectado. Si se realiza incisión y drenaje exclusivamente, en lugar de una nefrectomía, los pacientes pueden continuar padeciendo una enfermedad debilitante prolongada y puede formarse una fístula nefrocutánea; en tal caso será necesaria una nefrectomía aún más dificultosa.

Malacoplaquia

La malacoplaquia, del término griego que significa "placa blanda," es una enfermedad inflamatoria rara que originalmente fue descrita en la vejiga, pero que luego se encontró en los aparatos genitourinario y gastrointestinal, piel, pulmones, huesos y ganglios linfáticos mesentéricos. En una revisión de 153 casos, el aparato urinario estaba afectado en el 58% (vejiga, 40%; uréter, 11%; parénquima renal, 16%) y el retroperitoneo en el 16% (Stanton y Maxted, 1981). Los pacientes con malacoplaquia genitourinaria tienen bacteriuria crónica por bacilos coliformes.

Patogenia

La patogenia se desconoce, pero se han difundido varias teorías. De 93 pacientes a los que se les efectuaron urocultivos, cultivos de tejidos afectados o hemocultivos, el 89,4% tenía infecciones por coliformes (Stanton y Maxted, 1981). Además, el 40% de los pacientes en esta revisión padecía un síndrome de inmunodeficiencia, una enfermedad autoinmune, un carcinoma u otro trastorno sistémico. La asociación de infecciones por coliformes y compromiso del estado de salud en los pacientes con malacoplaquia es un hecho bien conocido.

Se supone que las bacterias o fragmentos bacterianos forman el foco alrededor del cual se depositan en láminas los cristales de fosfato de calcio de los cuerpos de Michaelis-Gutmann. La mayoría de las investigaciones acerca de la patogenia de esta enfermedad apoya la teoría de que un defecto en la digestión bacteriana dentro del fagosoma es el responsable de la respuesta inmunológica poco habitual que causa la malacoplaquia.

Anatomía patológica

El diagnóstico se hace por biopsia. La lesión se caracteriza por la presencia de histiocitos grandes, conocidos *como células de von Hansemann*, y calculoesférulas basófilas pequeñas, extracitoplasmáticas o intracitoplasmáticas, llamadas *cuerpos de Michaelis-Gutmann*, que son patognomónicas. La microscopia electrónica ha revelado bacterias coliformes intactas y fragmentos de bacterias dentro de los fagolisosomas de los histiocitos de aspecto espumoso de la malacoplaquia (Lewin y col., 1976; Stanton y Maxted, 1981). En su revisión del tema, Stanton y Maxted (1981) y Esparza y col. (1989) subrayan que, aunque son patognomónicos de la enfermedad, los cuerpos de Michaelis-Gutmann pueden estar ausentes en la malacoplaquia temprana y pueden no ser necesarios para el diagnóstico.

Se ha demostrado que los macrófagos de la malacoplaquia que afecta al riñón y la vejiga contienen grandes cantidades de α_1-antitripsina inmunorreactiva (Callea y col., 1982). La cantidad de α_1-antitripsina no varía durante las etapas morfogénicas del proceso patológico. Los macrófagos de otros procesos patológicos muy similares a la malacoplaquia, pero sin cuerpos de Michaelis-Gutmann, no contienen la enzima, salvo unos pocos macrófagos en la tuberculosis y en la pielonefritis xantogranulomatosa. Por consiguiente, la tinción inmunohistoquímica para α_1-antitripsina puede ser una prueba útil para el diagnóstico diferencial temprano exacto de malacoplaquia.

Presentación clínica

La mayoría de los pacientes tiene más de 50 años de edad. La relación entre mujeres y varones con malacoplaquia del aparato urinario es de 4:1, pero esta disparidad no ocurre en otros tejidos (Stanton y Maxted, 1981). Los pacientes a menudo están debilitado se inmunodeprimidos y padecen otras enfermedades crónicas. **Los síntomas de malacoplaquia de la vejiga son irritabilidad vesical y hematuria. La cistoscopia revela placas o nódulos en la mucosa.** A medida que estas lesiones progresan, pueden transformarse en masas fungoides, firmes, sésiles que producen defectos de relleno en la vejiga, uréter o pelvis en la urografía intravenosa. El uréter distal puede estenosarse y causar obstrucción renal o pérdida de la función (Sexton y col., 1982). El paciente típico con enfermedad del parénquima renal suele presentar una o más masas radiográficas e infecciones crónicas por *E. coli.* La extensión de la malacoplaquia del parénquima renal al espacio perirrenal es infrecuente. La malacoplaquia del parénqima renal es susceptible de complicarse con trombosis de la vena renal y trombosis de la vena cava inferior (McClure, 1983). Cuando la malacoplaquia compromete los testículos se produce una orquierdidimitis. La malacoplaquia de la próstata es rara, pero cuando ocurre, puede confundirse clínicamente con un carcinoma (Shimizu y col., 1981). **La mortalidad puede exceder el 50% y la morbilidad puede ser importante** (Stanton y Maxted, 1981).

Hallazgos en los estudios por imágenes

La malacoplaquia multifocal se presenta típicamente en la urografía excretora como riñones agrandados con defectos de relleno múltiples (fig. 14-32A).

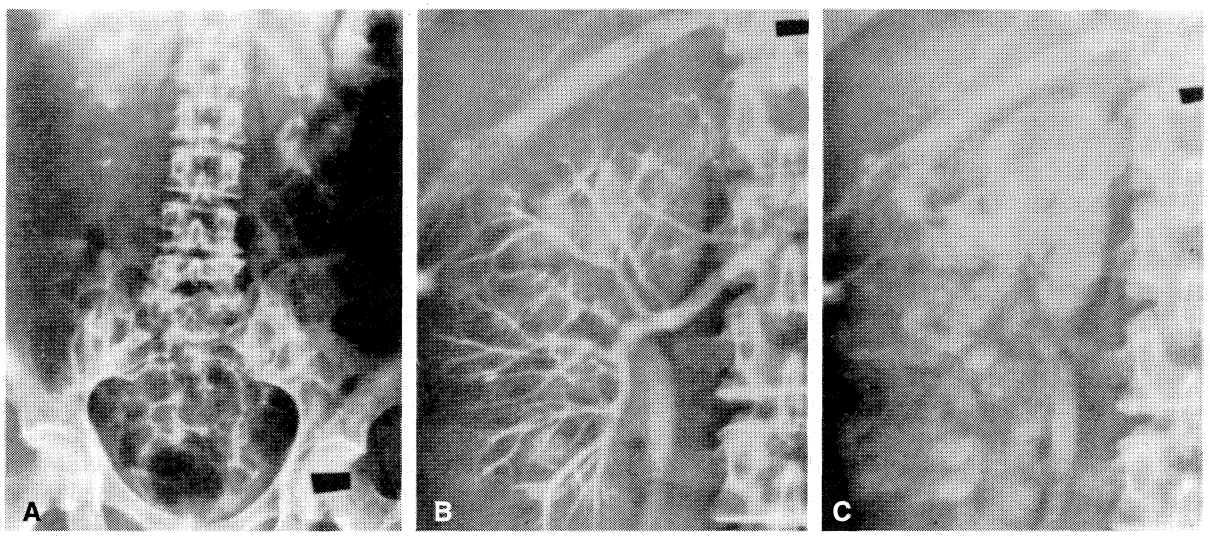


Fig. 14-32. Malacoplaquia multifocal del parénquima renal. **A.** El urograma excretor muestra que el riñón derecho está agrandado (16,5 cm) con dilatación de los cálices del polo superior y relleno defectuoso de la pelvis renal. **B.** El angiograma temprano muestra separación de los vasos intrarrenales, sin neovascularización. **C.** El nefrograma angiográfico muestra defectos de relleno irregulares múltiples que se localizan principalmente dentro de la corteza. (**A-C**, Cortesía de Charles E. Bickham (h.), MD, Bethesda, Md. De Hartman DS, Davis CJ, Lichtenstein JE, y col.: Renal parenchymal malakoplakia. Radiology 1980;136:33-42.)

No hay calcificación renal, litiasis ni hidronefrosis. La naturaleza multifocal se aprecia mejor en la ecografía, la TC o la arteriografía. El examen ecográfico puede demostrar aumento del tamaño renal y distorsión del complejo ecoico central. Las masas son a menudo confluentes, lo cual produce un aumento global de ecogenicidad del parénquima renal (Hartman y col., 1980). En la TC, los focos de malacoplaquia son menos densos que el parénquima circundante intensificado (Hartman, 1985a). La arteriografía revela típicamente una masa hipovascular sin neovascularización periférica (fig. 14-32B y C) (Cavins y Goldstein, 1977; Trillo y col., 1977).

La malacoplaquia unifocal aparece en la urografía excretora como una masa no calcificada que es indistinguible de otras lesiones inflamatorias o neoplásicas. La ecografía y la TC pueden mostrar una estructura sólida o quística, según el grado de necrosis interna. La angiografía puede revelar neovascularización (Trillo y col., 1977). La extensión más allá del riñón, que a veces ocurre en la malacoplaquia multifocal o unifocal, se demuestra en forma óptima por TC.

Manejo

El manejo de la malacoplaquia debe dirigirse al control de las IU, lo cual estabiliza el proceso de la enfermedad. Este tema ha sido bien revisado por Stanton y Maxted (1981). Aunque se utilizaron múltiples agentes antimicrobianos a largo plazo, incluso muchos agentes antituberculosos, se cree que las sulfonamidas, la rifampicina, la doxiciclina y la TMP son especialmente útiles por su actividad bactericida intracelular (Maderazo y col., 1979). Otros investigadores han usado ácido ascórbico y agentes colinérgicos, como el betanecol, junto con el tratamiento antimicrobiano, e informaron buenos resultados. Se cree que ambos agentes aumentan el nivel de GMPc intracelular, defecto biológico que causaría la disfunción del macrófago. La intervención quirúrgica, sin embargo, puede ser necesaria si la enfermedad progresa a pesar del tratamiento antimicrobiano. Para el tratamiento de las lesiones renales unilaterales sintomáticas habitualmente se realiza una nefrectomía.

El pronóstico a largo plazo parece estar relacionado con la magnitud de la enfermedad. Cuando la malacoplaquia del parénquima renal es bilateral o se produce en un riñón trasplantado, la muerte habitualmente ocurre dentro de los 6 meses (Bowers y Cathey, 1971; Deridder y col., 1977). Los pacientes con enfermedad unilateral por lo general tienen una supervivencia prolongada después de la nefrectomía.

Equinococosis o hidatidosis renal

La equinococosis o hidatidosis es una infección parasitaria causada por la fase larvaria de la tenia *Echinococcus granulosus*. La enfermedad es prevalente en los perros, ovinos y seres humanos en África del Sur, Australia, Nueva Zelanda, los países mediterráneos (sobre todo Grecia) y algunas partes de la Unión Soviética. **En los Estados Unidos la enfermedad es rara, pero se encuentra en los inmigrantes provenientes de Europa Oriental u otras zonas endémicas, o como una infección endémica en los indios norteamericanos del sudoeste y los esquimales** (Plorde, 1977).

Patogenia y anatomía patológica

La equinococosis es producida por la forma larvaria de la tenia, que en su forma adulta reside en el intestino del perro, el huésped definitivo. La tenia adulta tiene de 3 a 9 mm de largo. Los huevecillos eliminados con las heces del perro contaminan las pasturas y las tierras de labrantío y son ingeridos por los ovinos, porcinos o seres humanos, los huéspedes intermediarios. Las larvas hacen eclo-

sión, penetran en la vénulas de la pared del duodeno y son llevadas por la circulación sanguínea al hígado. Las larvas que salen del hígado son filtradas luego por los pulmones. Aproximadamente el 3% de los microorganismos que superan el filtro del hígado y los pulmones pueden pasar a la circulación sistémica e infectar los riñones. Las larvas se invaginan y el quiste hidatídico resultante aumenta gradualmente de tamaño con un ritmo de alrededor de 1 cm/año. Por ende, un quiste puede necesitar entre 5 y 10 años para alcanzar el tamaño patológico.

Los quistes hidatídicos del riñón habitualmente son únicos y se localizan en la corteza (Nabizadeh y col., 1983). La pared del quiste hidatídico tiene tres zonas: una zona periférica de fibroblastos, derivada de los tejidos del huésped, se transforma en la adventicia y puede calcificarse; la capa laminada intermedia se hialiniza, y la monocapa interna compuesta por epitelio nucleado se denomina *capa germinal*. Ésta da origen a vesículas hijas que aumentan en cantidad, adquieren una vacuola y permanecen unidas a la membrana germinal por un pedículo. La nuevas larvas (escólices) se desarrollan en gran número a partir de la capa germinal dentro de las vesículas hijas. El quiste hidatídico también está lleno de líquido. Cuando las vesículas hijas se desprenden, aumentan de tamaño y flotan libremente en el líquido y entonces se llaman *quistes hijos*. La arenilla hidatídica está constituida por larvas libres y quistes hijos.

Hallazgos clínicos

Los síntomas de la hidatidosis son los de un tumor de desarrollo lento. La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos o tienen una masa lumbar, dolor sordo o hematuria (Gilsanz y col., 1980; Nabizadeh y col., 1983). Como el quiste está focalizado, raras veces afecta la función renal. En pocas ocasiones se rompe hacia el sistema colector y el paciente puede experimentar un cólico intenso con eliminación de detritos que parecen hollejos de uva en la orina (hidatiduria). El quiste también puede romperse hacia una víscera adyacente o hacia la cavidad peritoneal. El líquido es sumamente antigénico (Hartman, 1985b).

Hallazgos de laboratorio

Si el quiste se rompe, el diagnóstico definitivo se establece identificando los quistes hijos en la orina o la pared laminada del quiste (Sparks y col., 1976). Menos de la mitad de los pacientes tienen eosinofilia. **La prueba diagnóstica más confiable usa antígenos hidatídicos parcialmente purificados del arco 5 en una prueba de doble difusión** (Coltorti y Varela-Díaz, 1978). La fijación del complemento, la HA y las pruebas cutáneas intradérmicas de Casoni son menos confiables pero, cuando se combinan, resultan positivas aproximadamente en el 90% de los pacientes (Sparks y col., 1976).

Hallazgos en los estudios por imágenes

La urografía excretora muestra típicamente una masa quística de paredes gruesas, a veces calcificada (Buckley y col., 1985). Si el quiste se rompe hacia el sistema colector, pueden verse los quistes hijos en la pelvis renal como una masa irregular o como lesiones solitarias múltiples (Gilsanz y col., 1980). A veces, hay relleno directo del quiste con el medio de contraste.

La ecografía y la TC son útiles para caracterizar la masa. La ecografía habitualmente muestra una masa multiquística o multiloculada. Un cambio súbito de posición puede mostrar ecos brillantes que van cayendo, correspondientes a la arenilla hidatídica, y que pueden observarse durante la evaluación en tiempo real de los quistes hidatídicos (San Martin y Chiesa, 1984).

En la TC es posible reconocer varios patrones de hidatidosis renal. El más específico es una masa quística con quistes hijos esféricos y una membrana reforzada bien definida (Martorana y col., 1981). El patrón menos específico es el de una masa quística multiloculada, de paredes gruesas (Gilsanz y col., 1980). **La presencia de quistes hijos dentro del quiste madre diferencia la lesión de un quiste renal simple y de los abscesos renales, de los quistes infectados y de las neoplasias con necrosis.**

La TC y la ecografía son útiles para evaluar el hígado. La angiografía raramente es necesaria. **La aspiración diagnóstica no debe realizarse por el peligro de ruptura y derrame del contenido altamente antigénico del quiste y el riesgo de anafilaxia fatal** (Roylance y col., 1973). No obstante, Baijal y col. (1995) describieron un abordaje percutáneo de la hidatidosis renal como una opción diagnóstica y terapéutica mínimamente invasiva.

Manejo

El pronóstico de la hidatidosis es bueno, pero depende de la localización y el tamaño de los quistes. El tratamiento médico con compuestos de benzoimidazol, como el mebendazol, ha tenido un éxito limitado y efectos colaterales importantes (Nabizadeh y col., 1983).

La cirugía sigue siendo el tratamiento principal de la equinococosis renal (Poulios, 1991). **El quiste debe ser extirpado sin que se rompa, para reducir la posibilidad de siembra y recidiva**. Si la pared del quiste se halla calcificada, las larvas probablemente están muertas y el riesgo de siembra es bajo, aunque puede haber un quiste hijo viable. Si el quiste se rompe o no puede extraerse y se requiere la marsupialización, primero se debe aspirar el contenido del quiste y después llenarlo con un agente escolicida, como cloruro de sodio al 30%, nitrato de plata al 0,5%, formalina al 2% o yodo al 1%, durante aproximadamente 5 minutos para matar la porción germinal (Sparks y col., 1976; Nabizadeh y col., 1983; Shetty y col. 1992)

BACTERIEMIA, SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO

La bacteriemia y sus secuelas (síndrome de sepsis y shock séptico) son cada vez más frecuentes y son todavía diagnósticos potencialmente mortales, que han adquirido importancia progresiva desde alrededor de 1960. La bac-

Cuadro 14-15. *Definiciones del síndrome de sepsis y shock séptico*

Síndrome de sepsis	*Shock séptico*
Evidencia clínica de infección Taquipnea† Taquicardia‡ Hipertermia o hipotermia§ Evidencia de perfusión inadecuada de órganos, como uno o más de los siguientes: Hipoxemia‖ Concentración elevada de lactato en plasma¶ Oliguria**	Síndrome de sepsis con hipotensión*

* Disminución persistente de la presión arterial sistólica a < 90 mm Hg o caída de > 40 mm Hg durante 1 hora por lo menos cuando la reposición de volumen es adecuada, el paciente no está tomando ninguna medicación antihipertensiva y no existen otras causas de shock (como hipovolemia, infarto de miocardio y embolia pulmonar).
† Respiraciones > 20/min; si está en ventilación mecánica, > 10 L/min.
‡ Pulso > 90/min.
§ Temperatura central o rectal > 38,3°C o < 35,6°C.
‖ PaO_2 FiO_2 = 280 (sin otra enfermedad pulmonar o cardiovascular como causa).
¶ Que excedan los límites superiores de lo normal para el laboratorio.
** Diuresis documentada < 0,5 ml/kg de peso corporal durante 1 hora por lo menos (en los pacientes con catéteres).
De Glauser MP, Heumann D, Baumgartner JD, Cohen J: Pathogenesis and potential strategies for prevention and treatment of septic shock; An update. Clin Infect Dis 1994;18 (Suppl 2):S205-S216. University of Chicago.

teriemia es muy frecuente entre los pacientes hospitalizados, sobre todo en los portadores de enfermedades subyacentes. Los síndromes de sepsis-shock séptico han sido bien definidos (cuadro 14-15).

Los datos de los Centers for Disease Control and Prevention de los Estados Unidos sugieren que la incidencia de septicemia (que definen como una enfermedad sistémica asociada con la presencia y persistencia de microorganismos patógenos o sus toxinas en la sangre) aumentó un 139% entre 1970 y 1987 (Increase in National Hospital Discharge Survey Rates, 1989; CDC, 1989). La septicemia se considera en la actualidad la decimotercera causa principal de muerte en los Estados Unidos y se estima que su tratamiento cuesta de 5 a 10 mil millones de dólares al año (Increase in National Hospital Discharge Survey Rates, 1989; CDC, 1989). **El shock séptico se ha reconocido tradicionalmente como una consecuencia de la infección bacteriana por gramnegativos, pero también puede ser causado por microorganismos grampositivos y hongos, y probablemente por virus y parásitos. Aunque la bacteriemia pueden ser transitoria, autolimitada y, por lo tanto, de poca importancia clínica (como sucede a veces durante la instrumentación del aparato urinario), la sepsis constituye una urgencia médica.** Requiere un enfoque de diagnóstico organizado y la aplicación enérgica de un programa terapéutico dirigido a eliminar la invasión de la circulación sanguínea por el microorganismo infectante y la corrección de las secuelas fisiopatológicas de ese proceso. **Algunos estudios indican que el síndrome séptico sin shock tiene una mortalidad del 13%, el síndrome de sepsis con shock se acompaña de una mortalidad del 28% y el shock que se desarrolla después de la aparición del síndrome de sepsis da lugar a una mortalidad del 43%** (Bone y col., 1989).

Fisiopatología

Los primeros estudios acerca de las características fisiopatológicas del shock séptico se centraron en las interacciones del lipopolisacárido (LPS) de la pared celular de las bacterias gramnegativas con diversas vías humorales. Sin embargo, en la actualidad la atención está dirigida hacia el papel central de los macrófagos, del endotelio y de las citocinas liberadas por la estimulación de la mayoría, si no de todos, los agentes conocidos del shock séptico (fig. 14-33).

Componentes de la pared celular bacteriana en el shock séptico

Las exotoxinas formadas por algunas bacterias (p. ej., la exotoxina A producida por *P. aeruginosa*) pueden iniciar el shock séptico. Sin embargo, las propias bacterias y, en especial, los componentes de su pared celular, son los principales responsables de su desarrollo. Estos componentes activan numerosas vías humorales, así como a los macrófagos y a otras células involucradas en el proceso inflamatorio. El iniciador del shock séptico por bacterias gramnegativas es la endotoxina, un componente LPS de la membrana externa bacteriana. La endotoxina circulante en la sangre parece ser un factor predictivo de mal resultado en algunos contextos clínicos, pero los niveles de endotoxina necesarios para activar la cascada de procesos del shock séptico pueden variar mucho.

Como han señalado Glauser y col. (1994), la porción más externa de la molécula de endotoxina consiste en una serie de oligosacáridos estructural y antigénicamente diferentes, que son los que determinan el serotipo O de la bacterias gramnegativas. Por dentro de las cadenas laterales O se encuentran los oligosacáridos centrales, que tienen estructuras similares en las bacterias gramnegativas más frecuentes. **El lípido A, que está unido al oligosacárido central, tiene una estructura muy conservada y es el responsable de la mayor parte de la toxicidad de la endotoxina.** Sin embargo, algunos tipos de lípido natural A y los análogos sintéticos del lípido A, que contienen azúcares y residuos acilo diferentes son menos o nada tóxicos. Esta observación ha llevado al desarrollo de análogos del lípido A que pueden bloquear los efectos tóxicos de la endotoxina o actuar como antagonistas de ésta (Stutz y Liehl, 1991; Lynn y Golenbock, 1992).

Anticuerpos contra la endotoxina

Las cadenas laterales del oligosacárido O específico de la endotoxina son muy inmunogénicas, y los anticuerpos dirigidos contra estas cadenas laterales inhiben los efectos de la endotoxina. En virtud de sus propiedades opsonofagocíticas, esos anticuerpos pueden erradicar los microorganismos productores de endotoxina. Debido a que estos anticuerpos son específicos, su aplicación clí-

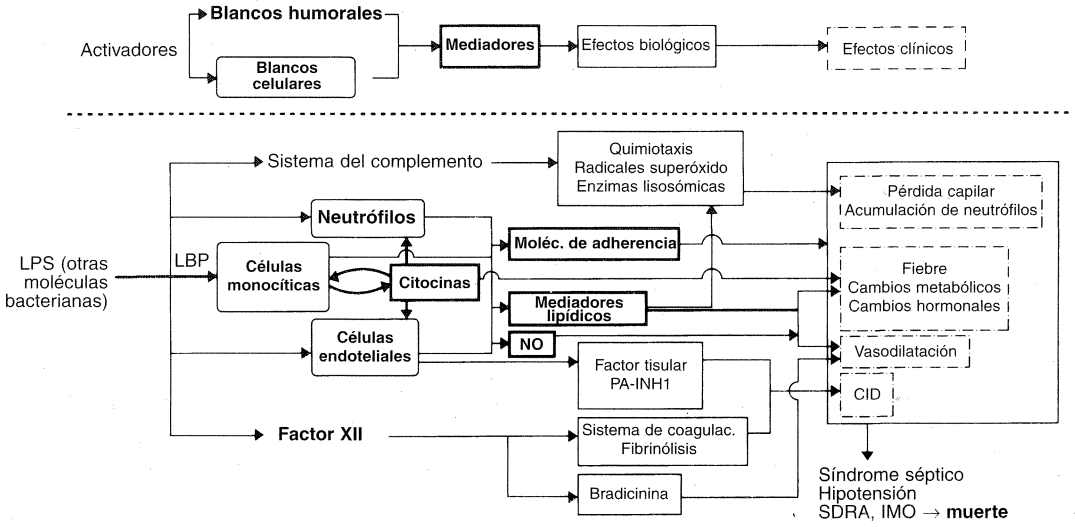


Fig. 14-33. Interacción de los factores humorales y las citocinas en la patogenia del shock séptico. SDRA, síndrome de distrés respiratorio del adulto; CIGD, coagulación intravascular diseminada; LBP, proteína ligadora de LPS; LPS, lipopolisacárido; IMO, insuficiencia multiorgánica; NO, óxido nítrico; PA-INH1, inhibidor 1 del activador de plasmina. (De Glauser MP, Heumann D, Baumgartner JD, Cohen J,: Pathogenesis and potential strategies for prevention and treatment of septic shock: An update. Clin Infect Dis 1994;18[Suppl 2]: S205-S216. University of Chicago.)

nica es limitada. Sin embargo, un enfoque alternativo ha sido desarrollar anticuerpos contra el glucolípido central, estructuralmente conservado, de la endotoxina o contra el lípido A, con la esperanza de que estos anticuerpos ofrecerán reactividad o protección cruzada contra el componente tóxico de las bacterias gramnegativas. Los ensayos clínicos con dos anticuerpos monoclonales dirigidos contra el glucolípido central de la endotoxina han recibido considerable atención (Greenman y col., 1991; Ziegler y col., 1991). Aunque el primer estudio arrojó resultados favorables, en el segundo estudio el tratamiento no afectó la supervivencia de los pacientes con sepsis por gramnegativos. Estas disparidades realzan la necesidad de caracterizar más los anticuerpos contra el centro de glucolípidos antes de iniciar ensayos clínicos adicionales.

Red de citocinas

Las células monocíticas parecen tener un papel central en la mediación de los efectos biológicos del LPS (figs. 14-34). **Los monocitos pueden eliminar y detoxificar el LPS y pueden ser beneficiosos para el huésped. Sin embargo, los monocitos estimulados por LPS producen citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) e IL-1. La activación intravascular de los sistemas inflamatorios que intervienen en el shock séptico es principalmente consecuencia de una superproducción de éstas y otras citocinas.** Algunas citocinas no solo son producidas por los macrófagos, sino también por linfocitos, células endoteliales y otras células estimuladas por los productos microbianos. La liberación sistémica de grandes cantidades de citocinas se asocia con la muerte por shock séptico en los seres humanos (Waage y col., 1987; Girardin y col., 1988; Calandra y col., 1990).

El factor de necrosis tumoral (TNF) se considera como un mediador central de los cambios fisiopatológicos asociados con la liberación de LPS y posiblemente con el shock séptico producido por microorganismos que no contienen LPS. En modelos animales, los anticuerpos contra TNF han aumentado eficazmente la tasa de supervivencia. Citocinas diferentes del TNF participan en la inducción de un estado similar al shock. Los niveles circulantes de IL-1 están elevados en el shock y sus niveles aumentados se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. La prueba directa del papel central de la IL-1 en el shock séptico proviene de experimentos con animales, en los que el bloqueo específico de la unión de la IL-1 a su receptor celular por medio de antagonistas del receptor para IL-1- (IL-1ra) previno los efectos perjudiciales de la inoculación de LPS o *E. coli* (Alexander y col., 1991; McIntyre y col., 1991; Wakabayashi y col., 1991). La dilucidación de estos procesos fisiopatológicos ha llevado al desarrollo de estrategias para neutralizar la producción o liberación de TNF e IL-1 con el objeto de prevenir o tratar el shock séptico. Sin embargo, el TNF, la IL-1 y otras citocinas son liberadas durante la primera hora después de la inyección de LPS o bacterias vivas. Esto sugiere que los niveles de TNF pueden elevarse antes de que aparezca el shock y, en tal caso, quizá los anticuerpos contra el TNF no podrían administrarse lo suficientemente rápido como para tratar con eficacia a los pacientes en estado de shock. Están en marcha ensayos preliminares de estudios dirigidos a inhibir las citocinas que deberían determinar la utilidad de este enfoque.

Otras dos citocinas, la IL-8 y la IL-10, están siendo evaluadas como posibles mediadores importantes del shock. La IL-8 se ha caracterizado principalmente como un quimotáctico de polimorfonucleares y un mediador proinflamatorio. Se ha detectado en voluntarios sanos después de la inyección intravenosa de endotoxina (Martich y col., 1991) y en pacientes con shock por gramne-

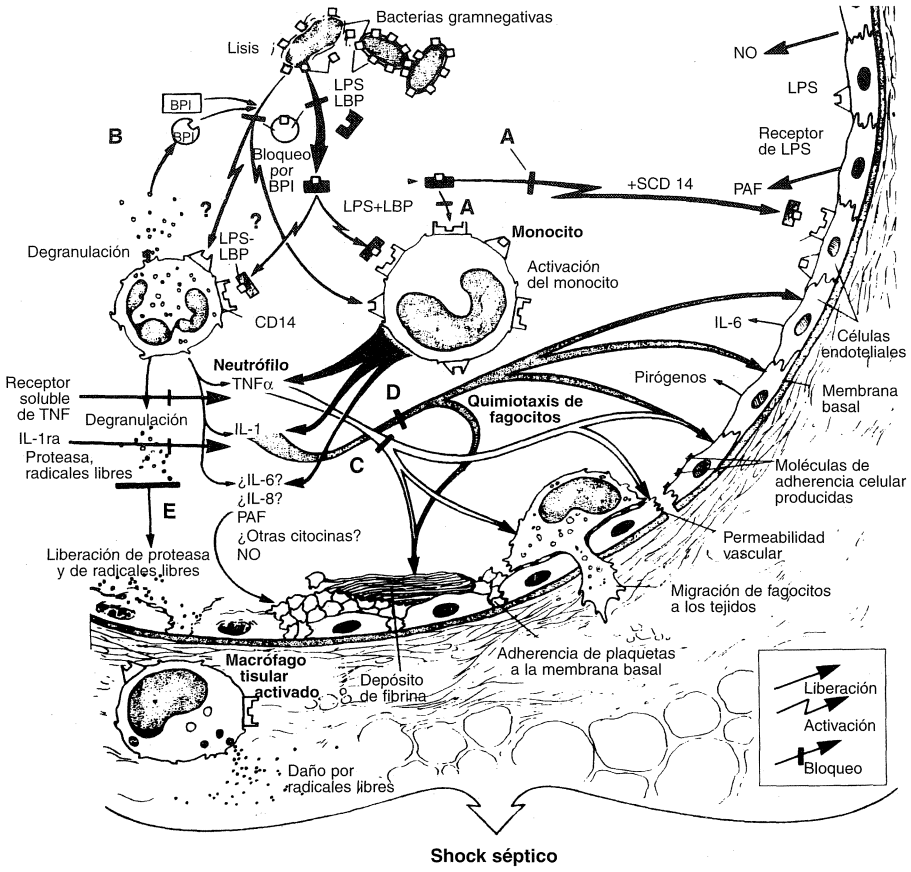


Fig. 14-34. Enfoques experimentales para bloquear el shock séptico. A. Los anticuerpos monoclonales contra el lipopolisacárido (LPS) le impiden activar las reacciones inflamatorias. B. La proteína bactericida aumentadora de la permeabilidad (BPI), una proteína de los gránulos del neutrófilo, se une al LPS. Ni el BPI ni los anticuerpos contra LPS funcionan cuando los microorganismos grampositivos invaden la circulación sanguínea. C. Receptores para el factor de necrosis tumoral-α. D. La interleucina (IL)-1 es bloqueada por receptores solubles de IL-1 o por antagonistas del receptor de IL-1 (IL-1ra), una proteína humana natural. E. El daño tisular tardío en la cascada del shock séptico es mantenido en el mínimo por los inhibidores de la proteasa y los depuradores de radicales libres o agentes que bloquean otras citocinas, como IL-6 e IL-8. LBP, proteína ligadora de LPS; NO, óxido nítrico; PAF, factor activador de plaquetas; SCD14, CD14 soluble. (De Glauser MP, Heumann D, Baumgartner JD, Cohen J,: Pathogenesis and potential strategies for prevention and treatment of septic shock: An update. Clin Infect Dis 1994;18 [Suppl 2]: S205-S216. University of Chicago.)

gativos (Halstensen y col., 1993). Su papel preciso in vivo no se ha aclarado por completo. La IL-10 antiinflamatoria se ha sugerido como un candidato para el tratamiento de la sepsis bacteriana.

Presentación clínica

La presentación clínica clásica de fiebre y escalofríos seguidos por hipotensión solo se observa en un 30% de los pacientes con bacteriemia por gramnegativos (McCabe y Treadwell, 1983). **Incluso antes de la elevación de la temperatura y el inicio de los escalofríos, los pacientes bacteriémicos comienzan a menudo a hiperventilar. De tal manera, el cambio metabólico más temprano en la septicemia es la alcalosis respiratoria resultante.** En pacientes muy enfermos, el inicio súbito de hiperventilación debe llevar a la obtención de sangre para el cultivo y a la evaluación cuidadosa del paciente. Los cambios en el nivel mental también pueden ser indicios clínicos importantes. Aunque el patrón más frecuente es el letargo o la obnubilación, algunos pacientes pueden estar excitados, agitados o agresivos. Pueden identificarse manifestaciones cutáneas, como la lesión en ojo de buey asociada con *P. aeruginosa.*

Se han descrito infecciones metastásicas secundarias a una bacteriemia originada en el aparato genitourinario (Siroky y col., 1976). En esta revisión de 137 pacientes que desarrollaron infecciones metastásicas por bacteriemia de origen genitourinario el 79% había sido sometido a instrumentación urológica previa, el 59% desarrolló infecciones esqueléticas, principalmente de la columna vertebral, y en el 29% se documentó endocarditis, causada con mayor frecuencia por *E. faecalis.*

Bacteriología

En tres estudios de síndrome de sepsis y shock séptico, se aislaron bacterias gramnegativas en el 30 al 80% de los casos y bacterias grampositivas en el 5 al 24% (Ispahani y col., 1987; Calandra y col., 1988; Bone, 1991a). En un estudio prospectivo de síndrome de sepsis (Bone, 1991a), no se identificó ningún agente etiológico en más de la mitad de todos los casos. La gravedad del shock séptico, reflejada en la mortalidad, no dependió del tipo de microorganismo responsable.

Aunque *E. coli* es el microorganismo que causa bacteriemia por gramnegativos con más frecuencia, muchas infecciones nosocomiales asociadas a catéteres son ocasionadas por microorganismos gramnegativos muy resistentes, como *P. aeruginosa, Proteus, Providencia* y *Serratia* (cuadro 14-16). Más recientemente, *Acinetobacter* y *Enterobacter* están emergiendo como patógenos nosocomiales importantes. En una serie grande de casos, *E. coli* causó aproximadamente un tercio de ellos; la familia *Klebsiella-Enterobacter-Serratia,* alrededor del 20%, y *Pseudomonas, Providencia, Proteus* y las especies anaerobias, cerca del 10% cada uno (Kreger y col., 1980). Los microorganismos anaerobios pueden ocasionar bacteriemia cuando la fuente es un absceso intraabdominal posquirúrgico o una biopsia prostática transrectal.

Cuadro 14-16. *Factores que influyen sobre los agentes etiológicos de la bacteriemia*

Sitio de origen	*Eventos desencadenantes*	*Agente etiológico más frecuente*	*Antibiótico(s) de elección*	*Alternativa*
Aparato genitourinario	Catéteres permanentes, instrumentación	*Escherichia coli, Klebsiella-Enterobacter-Serratia, Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*	Un aminoglucósido Amikacina (15 mg/kg/día) Tobramicina (5 mg/kg/día) Gentamicina (5 mg/kg/día)	Ampicilina/sulbactam Piperacilina /tazobactam
Aparato gastrointestinal	Obstrucción, perforación, abscesos, neoplasias, divertículos	*Bacteroides* spp., *E. coli, Klebsiella-Enterobacter-Serratia, Salmonella*	Un aminoglucósido más clindamicina (600-900 mg/8 horas)	Cefoxitina (2,0 g cada 4-6 horas) Una cefalosporina de tercera generación
Tracto biliar	Colangitis, obstrucción (cálculos), procedimientos quirúrgicos	*E. coli, Klebsiella-Enterobacter-Serratia*	Ampicilina/sulbactam Piperacilina/tazobactam	Una cefalosporina
Aparato reproductor	Aborto, instrumentación, posparto	*Bacteroides* spp., *E. coli*	Un aminoglucósido más clindamicina	Cefoxitina, una cefalosporina de tercera generación o cloranfenicol (50 mg/kg/día)
Aparato vascular	Interrupción venosa, catéteres IV, marcapasos intracardíacos, procedimientos quirúrgicos	*P. aeruginosa, Acinetobacter, Serratia, Enterobacter* spp	Un aminoglucósido más ticarcilina (200-300 mg/kg/día) o piperacilina (3 g/4 horas)	Una cefalosporina de tercera generación
Ulceras por decúbito		*E. coli, Bacteroides* spp., *Klebsiella pneumoniae, Proteus* spp.	Un aminoglucósido y ampicilina/sulbactam	Una cefalosporina de segunda o tercera generación
Tracto respiratoria	Traqueostomía, apoyo ventilatorio mecánico	*P. aeruginosa, Klebsiella-Enterobacter-Serratia, Acinetobacter, E. coli*	Un aminoglucósido y piperacilina (3 g/4 horas)	Una cefalosporina de tercera generación
	Aspiración	*E. coli, Bacteroides* spp., *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*	Un aminoglucósido y piperacilina/tazobactam (3,375 g/4 horas) o ticarcilina/clavulanato (3,1 g/4 horas)	Una cefalosporina de segunda o tercera generación

De McCabe WR, Treadwell TL: Gram-negative bacteriemia. Monogr Urol 1983;4:Nov/Dec.

Diagnóstico y manejo

La mortalidad global asociada con el shock séptico varía del 10 (Cunnion y Parrillo, 1989) **al 90%** (Bone, 1991b). En la evaluación de 612 pacientes con bacteriemia por gramnegativos, Kreger y col. (1980) informaron que aproximadamente el 40% de las muertes ocurrió dentro de las 24 horas y el 60% dentro de las 48 horas del comienzo. El tratamiento antimicrobiano inicial apropiado disminuye la frecuencia del shock y mejora las tasas de supervivencia. El uso de agentes antimicrobianos inadecuados, a los que los microorganismos eran resistentes, se asoció con peores resultados. Por consiguiente, el diagnóstico temprano y el tratamiento con un agente al que el microorganismo sea sensible son fundamentales (véase cuadro 14-16). **Cinco factores se han asociado con una probabilidad alta de bacteriemia: 1) la fiebre, 2) el recuento leucocitario, 3) el nivel de creatinina, 4) la diabetes mellitus y 5) el nivel de albúmina sérica bajo. La septicemia y la muerte eran más prevalentes en estas poblaciones, en comparación con las que no tenían esos factores** (Leibovici y col., 1992).

Una vez hecho el diagnóstico presuntivo de bacteriemia, deben obtenerse hemocultivos múltiples para microorganismos aerobios y anaerobios (cuadro 14-17). **Además, se realizarán cultivos de todas las fuentes potenciales de bacteriemia** (es decir, orina, esputo y heridas). **Deben hacerse cuidadosos intentos de identificar la fuente de infección, porque la elección de la cobertura antimicrobiana apropiada depende de los microorganismos que se consideran como causantes más probables de la infección.** La gravedad de la enfermedad subyacente y la posibilidad de interacciones sinérgicas también son consideraciones importantes. Si el aparato urinario es la puerta de entrada más probable, por lo general un aminoglucósido (gentamicina, tobramicina o amikacina), solo o en combinación, es el fármaco de elección. **Tres factores clínicos han sido factores predictivos del aislamiento posterior de un patógeno resistente: 1) el uso de un antibiótico en el último mes, 2) la edad avanzada y 3) el sexo masculino** (Leibovici y col., 1992). Si la infección fue adquirida en el hospital o si el paciente tuvo infecciones múltiples o ha estado inmunocomprometido o muy enfermo, debe usarse un aminoglucósido y una penicilina anti-*Pseudomonas* (carbenicilina, ticarcilina o piperacilina) o una cefalosporina de tercera generación. Cuando se ha identificado al microorganismo infectante,y se conoce su sensibilidad, el tratamiento antimicrobiano debe ser cambiado para usar el antibiótico más barato y menos tóxico con el espectro antimicrobiano más estrecho. **El tratamiento antimicrobiano se continuará hasta que el paciente permanezca afebril durante 3 a 4 días y esté clínicamente estable. Las infecciones locales que puedan haber representado el foco de la bacteriemia deben tratarse individualmente en la forma apropiada.**

Cuadro 14-17. *Manejo del shock séptico*

1. Establecer el diagnóstico
   a. Diagnóstico de bacteriemia
      1) Hallazgos epidemiológicos, clínicos y físicos
      2) Obtención de sangre, orina y otras muestras apropiadas para la tinción de Gram o el cultivo
   b. Diagnóstico de la causa del shock cuando no se encuentra una bacteriemia precedente
      1) Hipovolemia
      2) Hemorragia
      3) Causas cardíacas
      4) Hipersensibilidad, anafilaxia
      5) Causas endocrinas (insuficiencia suprarrenal)
      6) Otras causas (embolia pulmonar)
      7) Bacteriemia
2. Tratamiento antibiótico apropiado
   a. Verificar los datos de cultivo y sensibilidad disponibles
   b. Considerar el diagnóstico, el posible sitio de origen, los antecedentes de internaciones y la posibilidad de anaerobios
   c. Asegurar la obtención de los cultivos apropiados antes de la administración de antibióticos
3. Expansión de volumen: 1.000 mL de solución de cristaloides en el curso de 15-20 min si no hay insuficiencia congestiva
4. Monitoreo de la expansión de volumen: colocación de un catéter de Swan-Ganz o de un catéter de PVC
   a. El aumento de la presión de enclavamiento en la arteria pulmonar > 8 mm Hg o a niveles ≤18 mm Hg sugiere posible descompensación cardíaca
   b. Un aumento de la PVC >50 mm H_2O o a niveles >120-140 mm H_2O con la expansión de volumen sugiere el riesgo potencial de una excesiva carga líquida
5. Continuación de la expansión de volumen (15-20 mL/min) hasta la recuperación o hasta que la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar sea ≥18 mm Hg o la PVC llegue a ≥120 mm H_2O
6. Agentes vasoactivos
7. Evaluación continua del nivel mental y la diuresis (catéter uretral permanente, es esencial el sistema de drenaje estéril "cerrado")
8. Ventilación: O_2 suplementario, con intubación o sin ella y ventilación asistida
9. Digital si aparece insuficiencia cardíaca congestiva
10. Drenaje de secreciones purulentas; extracción de cuerpos extraños
11. Modificación de los antibióticos según los cultivos, las pruebas de sensibilidad y la función renal

PVC, presión venosa central.
De McCabe WR, Treadwell TL: Gram-negative bacteriemia. Monogr Urol 1983;4:Nov/Dec.

Las complicaciones, como la hipotensión y la insuficiencia renal, se han de monitorear y manejar con medidas de sostén, según lo han delineado McCabe y Olans (1981). Puede ser necesaria la expansión del volumen, monitoreada cuidadosamente por la presión venosa central o por un catéter de Swan-Ganz. Si la hipotensión continúa, se requerirán agentes vasoactivos para mantener la perfusión cardíaca adecuada. Normalmente se usa dopamina. En el cuadro 14-18 se enumeran otros agentes útiles.

Por último, cuando el paciente se halla estable, la fuente de bacteriemia debe ser buscada y tratada adecuadamente. A veces, la bacteriemia continúa hasta que se trata el foco de infección; de hecho, el tratamiento quirúrgico puede ser necesario aunque el paciente esté hemodinámicamente inestable. Por ejem-

Cuadro 14-18. *Fármacos usados en el manejo del shock séptico*

Agente	*Dosis*	*Efectos*	*Respuesta*
Dopamina	2-25 µg/kg/min*	Efectos alfa, $beta_1$ y "dopaminérgicos"; efectos inotrópicos positivos > efectos cronotrópicos; vasodilatación renal y esplácnica con dosis < 8 µg/kg/min sin aumento de la presión arterial ni de la frecuencia cardíaca; vasoconstricción, inversión de la vasodilatación renal y ↑de la presión arterial con dosis de ≥10 µg/kg por minuto	↑ de la tensión arterial; ↑ en el flujo de orina; mejoría del sensorio
Dobutamina	2-25 µg/kg/min‡	Alfa y $beta_1$, efectos inotrópicos positivos > efectos cronotrópicos	↑ del volumen minuto, ↑ de la diuresis, mejoría del sensorio
Noradrenalina	0,05 µg/kg/min§	Alfa y $beta_1$; efectos inotrópicos positivos > efectos cronotrópicos	↑ de la presión arterial, ↑ del volumen minuto, ↑ de la perfusión coronaria, marcada vasoconstricción periférica

* Aumentar la velocidad de infusión (5% dextrosa en agua o solución fisiológica) cada 15-20 min hasta que la presión sistólica supere los 90 mm Hg y la diuresis supere los 30 mL/horas.
‡ Titular como con la dopamina.
§ Administrar una dosis de prueba de 0,1-0,2 µg/kg y observar la respuesta (habitualmente en minutos). La dosis de mantenimiento normal se administra a través de un catéter de plástico insertado en una vena periférica grande o una vena central.
Modificado de McCabe WR, Olans RN: Shock in gram-negative bacteriemia predisposing factors, pathophysiology and treatment. En Remington JS, Swartz MN (eds): Current Clinical Topics in Infectius Disease. Nueva York, McGraw-Hill, 1981, págs. 121-150.

plo, si el foco de infección es un absceso o una pionefrosis, debe drenarse. Los catéteres venosos infectados deben ser extraídos y reemplazados. En muchas ocasiones, sin embargo, el tratamiento favorable de la bacteriemia sola también elimina la fuente original de la infección.

INFECCIONES URINARIAS INFERIORES

Cistitis no complicada

La cistitis no complicada se presenta en pacientes sin anomalías fisiológicas o anatómicas del aparato urinario y en ausencia de una cirugía o una instrumentación urológica reciente. La cistitis no complicada se observa a veces en las niñas prepúberes, pero su incidencia aumenta mucho en la adolescencia tardía y durante la segunda y cuarta década de la vida. En los Estados Unidos, se estima que se producen de 4 a 6 millones de casos de cistitis bacteriana aguda en mujeres jóvenes, y del 25 al 30% de las mujeres entre los 20 y 40 años de edad han tenido IU (Kunin, 1987). Los factores de riesgo son las relaciones sexuales y el uso de preservativos (Foxman y col., 1997; Hooton y col., 1996; Gupta y col., 2000). La transmisión sexual de uropatógenos ha sido sugerida por la demostración de *E. coli* idénticas en la flora fecal y urinaria de parejas sexuales (Foxman y col., 1995). Aunque es mucho menos frecuente, los hombres jóvenes también pueden experimentar cistitis aguda sin anomalías estructurales o funcionales subyacentes del aparato urinario. Estas infecciones a menudo se asocian con la falta de circuncisión, con la actividad sexual o con la infección por HIV.

Un espectro notablemente estrecho de agentes etiológicos, con perfiles muy predecibles de sensibilidad antimicrobiana, es la causa de las infecciones en las mujeres jóvenes con cistitis no complicada aguda: *E. coli* en el 80% y *S. saprophyticus* en el 5 al 15% (Jordan y col., 1980; Stamm y Hooton, 1993). Otros microorganismos normalmente involucrados son especies de *Klebsiella, P. mirabilis* o enterococos. En los hombres, *E. coli* y otras enterobacterias son los microorganismos identificados con mayor frecuencia.

Presentación clínica

La cistitis no complicada aguda produce la inflamación de la vejiga y la uretra. **Los síntomas clínicos consisten en disuria, polaquiuria, urgencia y dolor suprapúbico o abdominal bajo** (fig. 14-35). Puede haber hematuria u orina maloliente. En el examen físico puede haber sensibilidad al tacto suprapúbico. Los varones con cistitis aguda pueden tener un síndrome similar a la uretritis no gonocócica (con exudado uretral y disuria).

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de laboratorio presuntivo de cistitis aguda se basa en el análisis microscópico de la orina que indica bacteriuria, piuria y hematuria. Las pruebas indirectas de inmersión de tiras para demostrar bacteriuria (nitritos) o piuria (esterasa leucocitaria) también pueden ser informativas, pero quizá sean menos sensibles que el examen microscópico de orina. **El urocultivo sigue siendo la prueba definitiva, y en los pacientes sintomáticos, la presencia de 10^2 o más ufc/mL de orina indica habitualmente infección** (Stamm y col., 1982).

Aunque muchos investigadores recomiendan que se efectúen urocultivos y pruebas de sensibilidad a antimicrobianos en todos los pacientes con sospecha de cistitis no complicada, en la práctica esto no se hace a menudo ni es necesario. En efecto, en muchos pacientes con síntomas y hallazgos característicos de cistitis no complicada en el análisis de orina puede ser más eficaz en cuanto a los costos manejarlos sin un urocultivo inicial, porque las decisiones de tratamiento se emprenden habitualmente y el tratamiento se completa a menudo antes de conocer los resultados del cultivo (Komaroff, 1986). Esta posición es apoyada por un estudio de costo-efectividad (Carlson y Mulley, 1985) en el que se estimó que el uso sisstemático de urocultivos antes del tratamiento de la IU inferior aumentó el gasto en un 40%, pero disminuyó la duración global de los síntomas solo en el 10%.

Así, en las mujeres con síntomas y signos que sugieren cistitis aguda, y en las que se considera que no existe ningún factor de complicación, un análisis de orina positivo para piuria, hematuria o bacteriuria o una combinación de ellas debe considerarse documentación suficiente de una IU, y el urocultivo puede omitirse. **Sin embargo, el urocultivo es necesario en mujeres en las que los síntomas y los resultados del análisis de orina ponen en duda el diagnóstico de cistitis. El cultivo y las pruebas de sensibilidad previos al tratamiento también son esenciales en el manejo de mujeres con terapia antimicrobiana reciente o síntomas de IU de más de 7 días de duración, mayores de 65 años de edad, con diabetes o embarazadas.** En estas situaciones pueden estar presentes diversos patógenos y el tratamiento antimicrobiano es menos predecible y necesita ser adaptado a cada microorganismo (Stamm, 1986). **El urocultivo antes del tratamiento se recomienda en todos los hombres.**

Diagnóstico diferencial

La cistitis debe diferenciarse de otros cuadros inflamatorios infecciosos en los que la disuria puede ser el síntoma más destacado, como la vaginitis, las infecciones uretrales por patógenos de transmisión sexual y causas no inflamatorias diversas de trastornos uretrales (Komaroff, 1984). Las características de la historia clínica, del examen físico y de la orina evacuada u otras muestras permiten asignar los pacientes con disuria a alguna de estas categorías de diagnóstico. La vaginitis se caracteriza por la micción asociada con irritación vaginal y es de inicio subagudo. Es común una historia de flujo u olor vaginal y múltiples o nuevas parejas sexuales. No hay polaquiuria, micción imperiosa, hematuria ni dolor suprapúbico. El examen físico revela exudado vaginal y el examen del fluido vaginal muestra células inflamatorias.

El diagnóstico diferencial comprende el virus del herpes simple, gonorrea, *Chlamydia*, tricomoniasis, levadu-

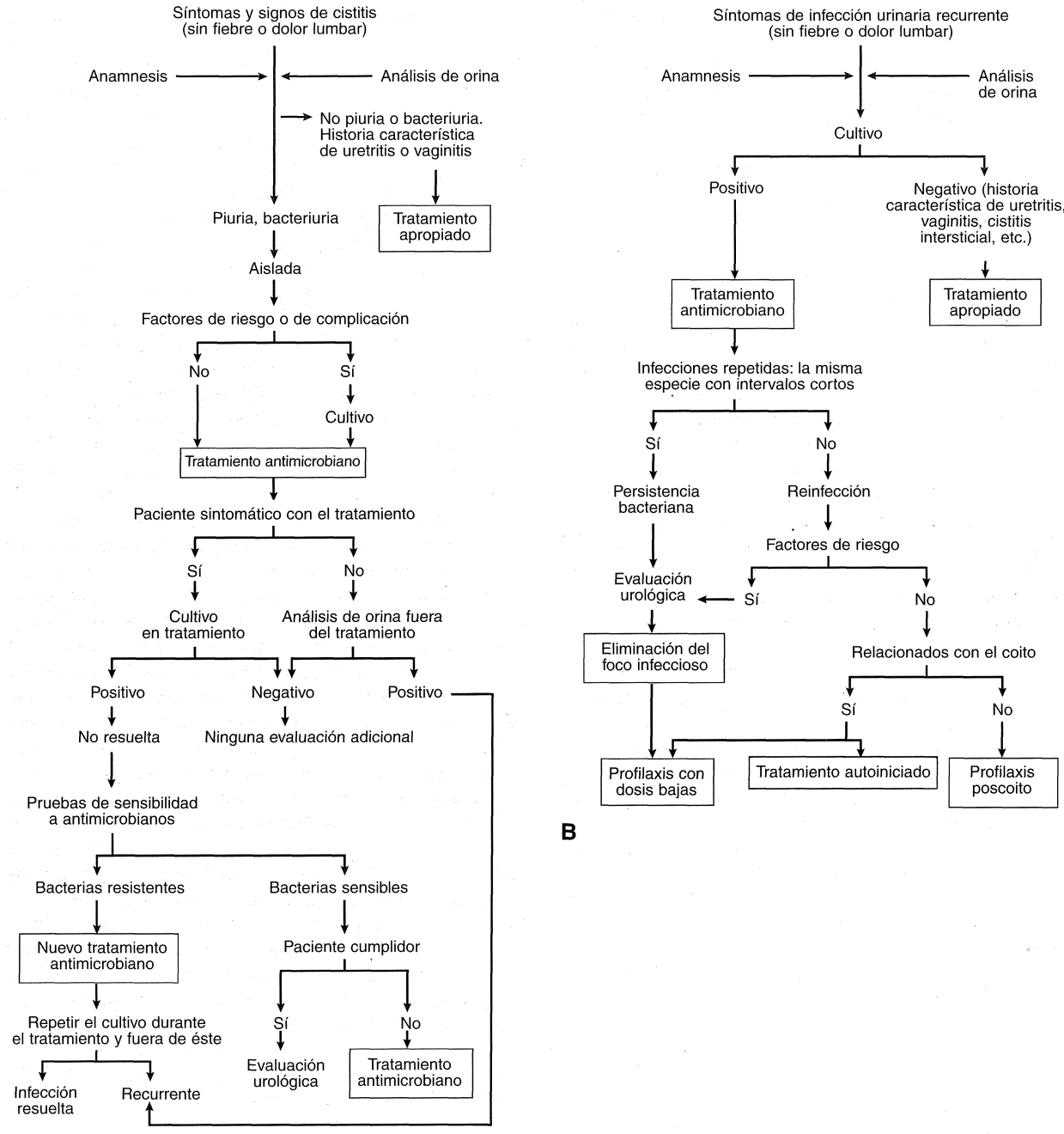


Fig. 14-35. A y **B.** Manejo de la cistitis aguda.

ras y vaginosis bacteriana. La uretritis causa una disuria que habitualmente es de comienzo subagudo y se asocia con antecedentes de exudado y nuevas o múltiples parejas sexuales. Puede haber polaquiuria y urgencia miccional, pero son menos pronunciadas que en las pacientes con cistitis, y la fiebre y los escalofríos están ausentes. El exudado uretral con células inflamatorias o piuria inicial en el hombre es característico. Las causas frecuentes de uretritis son la gonorrea, la infección por *Chlamydia*, el herpes simple y la tricomoniasis. Están indicados los cultivos y las pruebas inmunológicas que corresponden. La lesión uretral producida por las relaciones sexuales, los irritantes químicos o la alergia también puedan causar disuria. Los antecedentes de traumatismo o de exposición a irritantes y la falta de exudado o piuria son característicos.

Manejo

Elección de antimicrobianos

En el cuadro 14-10 se enumeran los agentes antimicrobianos orales para el tratamiento de la cistitis aguda no complicada. La resistencia a TMP y TMP-SMX es del 9 al 18%, varía geográficamente y parece estar aumentando en los Estados Unidos (Gupta y col., 1999). La TMP, cuando se usa sola, es tan eficaz como la TMP-SMX y se asocia con menos efectos colaterales, probablemente por

la ausencia del componente sulfa (Harbord y Grüneberg, 1981). En consecuencia, la TMP-SMX o la TMP se recomienda actualmente en las zonas en las que la prevalencia de resistencia a estos fármacos entre las cepas de *E. coli* causantes de cistitis es menor del 20% (Warren y col., 1999).

Actualmente, cerca de un tercio de las cepas bacterianas que causan cistitis no complicada en los Estados Unidos presentan resistencia in vitro a amoxicilina, cefalotina y sulfonamidas, y del 15 al 20% son resistentes a la nitrofurantoína (Fihn y col., 1988; Inter-Nordic Urinary Tract Infection Study Group, 1988; Johnson y Stamm, 1989; Norrby, 1990; Ronald y col., 1992; Gupta y col., 1999). El alto costo de la amoxicilina-ácido clavulánico y de las cefalosporinas limita su utilidad. Estos agentes, sin embargo, son los fármacos de elección para el tratamiento de la cistitis durante el embarazo.

Las fluoroquinolonas tienen actividad excelente y son bien toleradas. La resistencia a las fluoroquinolonas sigue estando por debajo del 5% en la mayoría de los lugares (Fihn y col., 1988). Su empleo en la cistitis no complicada debe limitarse a los pacientes con alergia a fármacos menos costosos o con exposición anterior a antibióticos que causan resistencia bacteriana y a las zonas en las que la prevalencia de resistencia a TMP-SMX o TMP es del 20% o mayor (Warren y col., 1999).

Los efectos de un agente antimicrobiano sobre la flora vaginal también son importantes para lograr la erradicación de la bacteriuria (Fihn y col., 1988). Las concentraciones de TMP y fluoroquinolonas que se han estudiado en las secreciones vaginales son altas y erradican *E. coli* con alteración mínima de la flora vaginal anaerobia y microaerófila normal (Hooton y Stamm, 1991). Los regímenes de una sola dosis son menos eficaces que los regímenes de varios días en este aspecto (Fihn y col., 1988), lo cual probablemente explica por qué hay infecciones recurrentes más tempranas después del tratamiento monodosis con estos fármacos. La nitrofurantoína y los fármacos β-lactámicos por lo general no son eficaces para eliminar *E. coli* de la vagina.

Duración del tratamiento

Se han llevado a cabo varios estudios para definir el tratamiento óptimo de la cistitis no complicada en las mujeres (Bailey, 1983; Fihn y col., 1988; Inter-Nordic Urinary Tract Infection Study Group, 1988; Johnson y Stamm, 1989; Wolfson y Hooper, 1989; Norrby, 1990; Hooton y col., 1991d; Hooton y Stamm, 1991; Ronald y col., 1992). **Con la mayoría de los agentes antimicrobianos, los regímenes de 3 días parecen ser óptimos, con una eficacia comparable a la de los regímenes de 7 días, pero con menos efectos colaterales y menor costo** (Warren y col., 1999). **Puede usarse el tratamiento con dosis únicas, pero por lo general produce tasas inferiores de curación y recidivas más frecuentes, sobre todo con fármacos como la amoxicilina y las cefalosporinas orales, que se excretan muy rápidamente, y a menudo es ineficaz en los pacientes con infección renal oculta** (Fihn y col., 1988; Johnson y Stamm, 1989; Norrby, 1990). Incluso con TMP-SMX y fluoroquinolonas, el tratamiento durante 3 días o más ha tenido mayor eficacia que el tratamiento con una dosis única en la mayoría de los ensayos y en un metaanálisis (Pihn y col., 1988; Johnson y Stamm, 1989; Norrby, 1990; Hooton y col., 1991c).

El costo de tratar una IU no solo involucra la evaluación inicial y el precio del fármaco, sino también lo que sucede posteriormente. La predicción más importante de la costo-efectividad elevada es la eficacia alta contra el patógeno urinario más frecuente, *E. coli*. Cuanto más baja es la eficacia contra esta bacteria, mayor es el número de nuevas visitas médicas de progresión a la pielonefritis y de los costos del seguimiento. El precio del antimicrobiano no es un buen factor predictivo de costo-efectividad, lo cual se refleja en el hallazgo de que los fármacos más caros y más baratos, las fluoroquinolonas y la TMP-SMX, tienen aproximadamente la misma eficacia en relación con los costos (Rosenberg, 1999). Estos dos fármacos son más costo-efectivos que la nitrofurantoína y la amoxicilina.

Considerando todos los factores señalados, la TMP-SMX y la TMP son las opciones óptimas para el tratamiento empírico de 3 días de la cistitis no complicada en mujeres jóvenes cuando la resistencia a estos fármacos es menor del 20%. Las fluoroquinolonas son muy eficaces y muy bien toleradas en los regímenes de 3 días, pero resultan más caras. ***En las mujeres con cistitis no complicada, las fluoroquinolonas deben usarse principalmente ante el fracaso del tratamiento (IU no resueltas), en infecciones en los pacientes con alergia a otros fármacos, en las infecciones recurrentes y en las infecciones causadas por cepas con resistencia conocida a otros antimicrobianos.*** **Además, las fluoroquinolonas se deben utilizar cuando la resistencia a TMP es del 20% o superior entre los patógenos causales de cistitis no complicada.** Se han observado resultados menos satisfactorios con amoxicilina, cefadroxilo o nitrofurantoína en regímenes de 3 días para el manejo de la cistitis aguda (Norrby, 1990; Hooton y col., 1991d) incluso con microorganismos sensibles, pero pueden ser útiles en determinados pacientes o contextos clínicos. **Los hombres sanos jóvenes deben ser tratados con un régimen de 7 días de TMP-SMX, TMP o una fluoroquinolona.** Se evitarán los esquemas más cortos.

No se recomienda ninguna visita o cultivo de seguimiento en las mujeres jóvenes después del tratamiento, a menos que los síntomas persistan o se repitan, caso en el cual está indicado efectuar un análisis de orina y un urocultivo, y administrar una fluoroquinolona durante 7 días. Se recomienda una visita de seguimiento, análisis de orina y urocultivo en las mujeres ancianas o con factores de riesgo potenciales y en los hombres. La evaluación urológica es innecesaria en las mujeres y habitualmente tampoco se requiere en hombres jóvenes que responden al tratamiento (Lipsky, 1989).

Infecciones recurrentes del aparato urinario

Las IU recurrentes son en la mayoría de los casos nuevas infecciones producidas por bacterias que pro-

ceden del exterior del aparato urinario (reinfección). Las infecciones recurrentes causadas por la reemergencia de bacterias provenientes de un sitio dentro del aparato urinario (persistencia bacteriana) son raras. Las reinfecciones habitualmente ocurren a diferentes intervalos, a veces largos, y a menudo son producidas por especies diferentes. A la inversa, la persistencia bacteriana suele ser provocada por el mismo microorganismo y las infecciones generalmente tienen lugar a intervalos muy cortos. **La distinción entre reinfección y persistencia bacteriana es importante para el manejo, porque las mujeres con reinfección habitualmente no presentan un trastorno urológico subyacente y por lo general requieren manejo médico a largo plazo.** Las reinfecciones en los hombres son raras, pero pueden asociarse con anomalías subyacentes como una estenosis de la uretra. De ahí que está indicada, como mínimo, la evaluación endoscópica en los hombres. **Por el contrario, los pacientes con persistencia bacteriana habitualmente pueden ser curados de las infecciones recurrentes mediante la identificación y eliminación o corrección quirúrgica del foco de infección.**

Reinfecciones

Las reinfecciones en las mujeres se asocian con una mayor receptividad de la mucosa vaginal para los uropatógenos y la colonización ascendente por la flora fecal. Las reinfecciones en los hombres pueden asociarse con una anomalía del aparato urinario. Debe considerarse la posibilidad de una fístula vesicoentérica o vesicovaginal cuando se encuentran antecedentes de neumaturia, fecaluria, diverticulosis, constipación, cirugía pelviana previa o radioterapia. La evaluación del paciente con presuntas reinfecciones debe ser personalizada.

La omisión de reconocer y corregir las alteraciones que reducen la formación, transmisión y eliminación de orina aumenta la incidencia de reinfecciones en los pacientes susceptibles y limita la eficacia del tratamiento antimicrobiano. Deben corregirse las alteraciones y debe restaurarse la función del aparato urinario mediante tratamiento médico, farmacológico o quirúrgico. Se han identificado los factores de riesgo específicos para las reinfecciones en las mujeres, como tener la primera IU antes de los 15 años de edad y antecedentes maternos de IU. **En las mujeres, el uso de diafragmas con espermicidas y de tampones se ha asociado a un mayor riesgo de IU y de colonización vaginal con *E. coli*** (Hooton y col., 1991b; Gupta y col., 2000). Los espermicidas que contienen nonoxinol-9 como ingrediente activo pueden proporcionar una ventaja selectiva para la colonización de la vagina, quizá por una reducción en la población de lactobacilos y a través de un aumento de la adherencia de *E. coli* a las células epiteliales (Hooton y col., 1991a). Por ende, **los agentes espermicidas deben ser suspendidos en las mujeres con IU recurrentes y deben usarse otras formas de control de la natalidad.**

Las mujeres posmenopáusicas tienen reinfecciones frecuentes (Hooton y col., 1991d; Raz y Stamm, 1993). Estas infecciones a veces son atribuibles a la orina residual después de la micción, lo cual a menudo se asocia con prolapso vesical o uterino. Además, la falta de estrógenos produce marcados cambios en la microflora vaginal, como la pérdida de lactobacilos y la mayor colonización por *E. coli* (Raz y Stamm, 1993). **La administración de estrógenos de reemplazo a menudo restaura el ambiente vaginal normal, permite la recolonización con lactobacilos y, de esa manera, elimina la colonización de bacterias uropatógenas. Se ha documentado una menor incidencia de IU con este enfoque** (Raz y Stamm, 1993).

En las mujeres sanas, las anomalías del aparato urinario superior asociadas con reinfecciones son muy raras y, por consiguiente, no está indicada la urografía excretora de rutina. La urografía excretora es útil en los pacientes con factores de riesgo, como antecedentes de hematuria inexplicada, síntomas obstructivos, disfunción por vejiga neurogénica, cálculos renales, fístulas, abuso de analgésicos o enfermedades graves como la diabetes mellitus. La cistoscopia debe realizarse en hombres o mujeres que tienen reinfecciones frecuentes y síntomas sugestivos de obstrucción, disfunción vesical y fístula. La dilatación de la uretra estenosada para recuperar su calibre normal parece ser apropiada. Hay pocas evidencias, sin embargo, de que la dilatación uretral repetida esté indicada en el manejo rutinario de la mayoría de las mujeres.

Profilaxis con dosis bajas

El tratamiento profiláctico se administra para prevenir la reinfección. El manejo eficaz de virtualmente todas las IU recurrentes es fácil si el médico está al tanto de la biología de la profilaxis, reconoce la efectividad profiláctica de los cinco agentes antimicrobianos útiles y recuerda las causas de persistencia bacteriana en el aparato urinario (véase cuadro 14-2).

BASES BIOLÓGICAS DEL ÉXITO DE LA PROFILAXIS: EFECTO ANTIMICROBIANO SOBRE LA FLORA BACTERIANA INTESTINAL Y VAGINAL

El éxito de la profilaxis depende, principalmente, del efecto que tiene un agente antimicrobiano sobre los reservorios del introito vaginal y fecales de bacterias patógenas. Los agentes antimicrobianos que eliminan las bacterias patógenas de estos sitios o no causan resistencia bacteriana en ellos pueden ser eficaces para la profilaxis antimicrobiana de las IU. Winberg y col. fueron los primeros en señalar que el tratamiento antimicrobiano oral da lugar a cepas resistentes en la flora fecal y las consiguientes IU resistentes (Lincoln y col., 1970; Winberg y col., 1973).

Con un tratamiento de 7 a 10 días, la desventaja de una flora fecal resistente no es tan grande, porque las reinfecciones rápidas son relativamente raras (Kraft y Stamey, 1977). No obstante, están bien documentados el aumento de las cepas resistentes de *E. coli*, así como la proliferación de otras especies de enterobacterias, *C. albicans*, enterococos y otras bacterias patógenas de la flora fecal y vaginal que acompañan incluso a la administración oral a corto plazo, en dosis completa, de tetraciclinas, ampi-

cilina, sulfonamidas, amoxicilina y cefalexina (Sharp, 1954; Daikos y col., 1968; Hinton, 1970; Lincoln y col., 1970; Datta y col., 1971; Gruneberg y col., 1973; Winberg y col., 1973; Toivanen y col., 1976; Ronald y col., 1977; Preiksaitis y col., 1981). Estos cambios ecológicos pueden interferir con la profilaxis antimicrobiana en el aparato urinario y deben ser considerados al elegir un agente profiláctico.

Fármacos eficaces

Los agentes antimicrobianos orales con efectos adversos mínimos sobre la flora fecal y vaginal son la TMP-SMX o la TMP sola, la nitrofurantoína, la cefalexina (en su dosis mínima) y las fluoroquinolonas.

Trimetoprima-sulfametoxazol. La TMP-SMX erradica la flora aerobia gramnegativa del intestino y del fluido vaginal. Como el intestino es un reservorio de microorganismos que pueden colonizar la zona periuretral y causar en consecuencia episodios de cistitis aguda en las mujeres jóvenes, la infección se previene eliminando los patógenos de estos reservorios. Además, las mediciones en el fluido vaginal de TMP y SMX en los pacientes demostraron que la TMP se difunde a través de la pared vaginal no inflamada y alcanza concentraciones que superan los niveles séricos (Stamey y Condy, 1975); el SMX fue indetectable en el fluido vaginal. Estas observaciones acerca de la difusión y concentración de la TMP en el fluido vaginal y acerca de los efectos en la TMP-SMX en la depuración de enterobacterias de la flora rectal y vaginal indican claramente por qué es un agente profiláctico tan potente para la profilaxis de las reinfecciones en la mujer. Estos efectos biológicos importantes se agregan a los niveles bactericidas de TMP-SMX presentes en la orina durante la profilaxis nocturna.

Trimetoprima. Kasanen y col., de Finlandia (1978) estudiaron la flora fecal en voluntarios y pacientes que recibieron 100 mg de TMP por día durante períodos de 3 semanas a 36 meses; 4 de 20 pacientes tratados durante períodos largos desarrollaron coliformes resistentes a TMP (> 8 μg/mL). Svenson y col. (1982) administraron una vez por día 100 mg de TMP durante 6 meses a 26 pacientes con IU recurrentes. La tasa de recidiva de la infección antes de la profilaxis era 26 cada 100 meses, comparada con 3,3 recidivas cada 100 meses durante la profilaxis ($p < 0,001$). La tasa de infección posterior a la profilaxis volvió a 23 recurrencias cada 100 meses. Es importante advertir que todas IU producidas por *E. coli* después de la profilaxis eran sensibles a TMP, que el número de enterobacterias rectales estaba notablemente reducido durante la profilaxis y que, aun cuando se observó una incidencia del 10% de microorganismos resistentes a TMP en los hisopados rectales menos de un mes después de la profilaxis, no había ninguna acumulación importante de bacterias resistentes. Esa incidencia del 10% de enterobacterias resistentes a TMP es virtualmente igual a la que se encontró en pacientes que recibieron 40 mg de TMP y 200 mg de SMX por la noche en combinación (Stamey y Condy, 1975).

Estos estudios con TMP sola sugieren que puede ser tan eficaz como la TMP-SMX para la profilaxis de las IU recurrentes. Stamm y col. (1980a) encontraron solo una cepa resistente de *E. coli* en 316 aislamientos rectales, uretrales y vaginales de 15 pacientes que recibían 100 mg de TMP y de otros 15 que recibieron dosis nocturnas de 40 mg de TMP con 200 mg de SMX durante 6 meses; esta recuperación increíblemente baja de *E. coli* resistente a TMP fue debida a su método de toma de muestras, que no incluyó el cultivo por estría de estos sitios de colonización directamente en medios de cultivo que contuvieran TMP.

Los estudios sobre tratamiento profiláctico con TMP-SMX y TMP habitualmente se han limitado a probar durante 6 meses la sensibilidad continua en pacientes con reinfecciones. Dos estudios (Pearson y col., 1979; Harding y col., 1982), sin embargo, continuaron la profilaxis con TMP-SMX durante 2 a 5 años, sin evidenciar ningún aumento en las infecciones intercurrentes ni ningún aumento en las infecciones recurrentes por gérmenes resistentes a TMP. De hecho, en los 15 pacientes tratados tres veces por semana durante 2 años con medio comprimido de TMP-SMX (Harding y col., 1982), 100 de 116 cultivos de la zona periuretral (91%) y 60 de 97 cultivos del conducto anal (68%) no mostraron ningún bacilo gramnegativo aerobio en esos sitios de colonización.

Teniendo en cuenta todos los estudios precedentes, que indican resistencia fecal mínima en pacientes que reciben TMP-SMX oral o TMP sola, es notable que Murray y col. (1982) informara el hallazgo de bacterias gramnegativas fecales resistentes a TMP en 42 de 46 estudiantes que tomaron TMP-SMX durante 2 semanas en un estudio de prevención de diarreas efectuado en México. Este estudio sugeriría que las cepas resistentes a TMP son endémicas en México y debe servir como una advertencia para aquéllos que quieren conservar la eficacia profiláctica de la TMP-SMX en los Estados Unidos.

Nitrofurantoína. La nitrofurantoína, que no altera la flora intestinal, se encuentra durante períodos breves en altas concentraciones en la orina y produce en ella la eliminación repetida de bacterias, probablemente interfiriendo con la iniciación de la infección bacteriana. Debido a su absorción completa en el tracto intestinal superior o a su degradación e inactivation en el tracto intestinal, produce resistencia fecal mínima: alrededor del 2% de los cultivos fecales (Stamey y col., 1977). Al contrario de la profilaxis con TMP-SMX, que elimina la colonización, en la profilaxis con nitrofurantoína la colonización del introito vaginal con enterobacterias continúa a lo largo del tratamiento. Las bacterias que colonizan la vagina casi siempre siguen siendo susceptibles por la falta de resistencia bacteriana en la flora fecal.

El urólogo debe conocer las reacciones adversas a la nitrofurantoína; según Holmberg y col. (1980), la nitrofurantoína fue la responsable del 10 al 12% de todas las reacciones adversas a fármacos informadas en Suecia. Los dos grupos más grandes consistieron en reacciones pulmonares agudas (43%) y reacciones alérgicas (42%). La neuropatía, las discrasias sanguíneas, las lesiones hepáticas y las reacciones pulmonares crónicas constituyeron el resto. Éstas parecían ser reacciones de hipersensibilidad aguda; un 65 a 83% de los pacientes mostraban

eosinofilia en los extendidos de sangre. **El riesgo de una reacción adversa aumenta con la edad: en su mayor parte se registran en los pacientes de más de 50 años. Los pacientes bajo tratamiento prolongado deben ser monitoreados.**

Cefalexina. Fairley y col. (1974) fueron los primeros en informar la eficacia profiláctica de 500 mg de cefalexina por día para prevenir las infecciones recurrentes durante un período de observación de 6 meses. De los 22 pacientes, 17 permanecían sin infección, un registro impresionante porque varios de ellos tenían necrosis papilar, pielonefritis crónica e incluso cálculos renales. Gower (1975) trató a 25 mujeres con 125 mg de cefalexina por la noche durante 6 a 12 meses y encontró solo 1 infección, en tanto que 13 de 25 mujeres que recibieron un placebo tuvieron infección. En un estudio realizado en pacientes hospitalizados con una edad promedio de 78 años, 125 mg de cefalexina por día fueron tan eficaces como 250 mg/día en el 50% de los pacientes cuya orina permaneció estéril (Sourander y Saarimaa, 1975).

Martínez y col. (1985) estudiaron el efecto sobre la flora vaginal y rectal de 250 mg de cefalexina por la noche durante 6 meses en 23 pacientes con reinfecciones urinarias. A lo largo de la profilaxis, en 22 de los 23 pacientes se mantuvo la orina estéril; un solo paciente desarrolló dos IU enterocócicas, y ambas respondieron a la nitrofurantoína. No se detectó ningún cambio en el estado de portador rectal o vaginal de enterobacterias. Lo más importante es que no se halló ni una sola cepa resistente de *E. coli* en 154 cultivos obtenidos a intervalos mensuales durante el tratamiento con cefalexina. Todos los cultivos rectales y vaginales se hicieron por estría en agar de Mueller-Hinton con 32 μg de cefalexina por mililitro. Estos resultados contrastan con los de Preiksaitis y col. (1981), quienes encontraron resistencia de enterobacterias rectales en el 38% de los pacientes cuando la cefalexina se administró en una dosis de 500 mg cuatro veces por día durante 14 días. **La cefalexina en dosis de 250 mg o menos por la noche es un excelente agente profiláctico porque no se desarrolla resistencia fecal en esta dosis baja.**

Fluoroquinolonas. Mediante el tratamiento con fluoroquinolonas a corto plazo (Hooton y col., 1989) se documentó la erradicación de enterobacterias de la flora fecal y vaginal (Nord, 1988; Tartaglione y col., 1988); estas observaciones se han aplicado también a su uso profiláctico. Más recientemente, Nicolle y col. (1989) comprobaron la eficacia de la norfloxacina para la prevención de IU recurrentes en mujeres. De 11 mujeres que completaron un año de profilaxis (200 mg por vía oral), todas se mantuvieron libres de infección. En comparación, la mayoría de quienes recibieron placebo desarrollaron IU; la tasa de infecciones en el grupo con placebo fue similar a la informada previamente en las poblaciones de mujeres con IU recurrentes. El fármaco fue bien tolerado. Además de prevenir las IU sintomáticas, la norfloxacina virtualmente erradicó la colonización periuretral y fecal con microorganismos aerobios gramnegativos. Un estudio más grande, realizado por Raz y Boger (1991) confirmó estos resultados.

Debido a que las fluoroquinolonas son caras y solo pueden utilizarse en mujeres no embarazadas, el autor recomienda su empleo cuando hay resistencia a antimicrobianos o intolerancia del paciente a TMP-SMX, TMP, nitrofurantoína o cefalexina. Se necesitan estudios adicionales para determinar el régimen efectivo mínimo y la eficacia de las fluoroquinolonas en la profilaxis de las IU recurrentes en las mujeres.

Eficacia de la profilaxis

El tratamiento profiláctico ha demostrado repetidamente ser eficaz para el manejo de mujeres con IU recurrentes, con una redución de las recidivas del 95% en comparación con el placebo o con la experiencia previa de los pacientes como controles. Estos resultados de la profilaxis, junto con los agentes y las dosis, han sido resumidos por Nicolle y Ronald (1987) (cuadro 14-19). Estos estudios muestran uniformemente una reducción notable en la tasa de reinfecciones de 2,0 a 3,0 por paciente-año a 0,1 a 0,4 por paciente-año con el uso de profilaxis. Los antisépticos urinarios, como el mandelato o hipurato de metenamina, han proporcionado cierta disminución de las recidivas, pero no son tan eficaces como los agentes antimicrobianos.

El tratamiento profiláctico requiere solo una dosis pequeña de un agente antimicrobiano, que generalmente se administra al acostarse, durante 6 a 12 meses. Si una mujer experimenta una reinfección sintomática durante el tratamiento profiláctico, pueden usarse dosis terapéuticas completas del agente u otro antimicrobiano para tratar la infección. La profilaxis antimicrobiana puede ser luego reanudada. Si un paciente experimenta una reinfección sintomática inmediatamente después de suspender el tratamiento profiláctico, la reanudación de la profilaxis nocturna es una alternativa eficaz y no ocasiona ningún aumento de los efectos adversos (Harding y col., 1982).

Profilaxis poscoito

Las relaciones sexuales se han establecido como un factor de riesgo importante para la cistitis aguda en las mujeres (Nicolle y col., 1983). Las mujeres que usan diafragma tienen un riesgo significativamente mayor de IU que las mujeres que utilizan otros métodos anticonceptivos (Fihn y col., 1985). **El tratamiento poscoito con antimicrobianos como la nitrofurantoína, cefalexina o TMP-SMX tomados en una sola dosis reduce eficazmente la incidencia de reinfecciones** (Pfau y col., 1983; Stapleton y col., 1990).

Tratamiento intermitente de comienzo autorregulado

Algunos pacientes son renuentes a continuar la profilaxis antimicrobiana a largo plazo. En esos casos, las mujeres pueden ser manejadas con cursos repetidos de tratamiento autoadministrado con una dosis única (Wong y col., 1985). **En este régimen, las mujeres identifican los episodios de infección sobre la base de sus síntomas y se tratan desde el comienzo de éstos.** De 38 episodios sintomáticos diagnosticados por las pacientes co-

Cuadro 14-19. *Profilaxis con dosis bajas para las infecciones urinarias recurrentes en las mujeres*

Investigadores	*Régimen*	*Infecciones por paciente-año*
Bailey y col. (1971)	a. Nitrofurantoína, 50 o 100 mg por día	0,09
	b. Nitrofurantoína, 50 mg por día	0,19
	c. Placebo	2,1
Harding y Ronald (1974)	a. Sulfametoxazol, 500 mg por día	2,5
	b. TMP-SMX, 40 y 200 mg por día	0,1
	c. Mandelato de metenamina, 2 g por día, más ácido ascórbico, 2 g	1,6
	d. Ningún fármaco	
Kasanen y col. (1974)	a. Nitrofurantoína, 50 mg por día	0,32
	b. Hipurato de metenamina, 1 g por día	0,39
	c. Trimetoprima, 100 mg por día	0,13
	d. TMP-SMX, 80 y 400 mg por día	0,19
Gower (1975)	a. Cefalexina, 125 mg por día	0,10
Stamey y col. (1977)	a. TMP-SMX, 40 y 200 mg por día	0
	b. Macrocristales de nitrofurantoína, 100 mg por día	0,74
Harding y col. (1979)	a. TMP-SMX, 40 y 200 mg por día tres veces por semana	0,1
Stamm y col. (1980)	a. TMP-SMX, 40 y 200 mg por día	0,15
	b. Trimetoprima, 100 mg por día	0
	c. Macrocristales de nitrofurantoína, 100 mg por día	0,14
	d. Placebo	2,8
Brumfitt y col. (1981)	a. Nitrofurantoína, 50 mg dos veces por día	0,19
	b. Hipurato de metenamina, 1 g dos veces por día	0,57
Harding y col. (1982)	a. TMP-SMX, 40 y 200 mg tres veces por semana	0,14
Brumfitt y col. (1983)	a. Trimetoprima, 100 mg por día	1,53
	b. Hipurato de metenamina, 1 g por día	1,38
	c. Lavado con yodopovidona, dos veces por día	1,79
Wong y col. (1985)	a. TMP-SMX, 40 y 200 mg por día	0,2
	b. Cotrimoxazol autoadministrado, 4 × 80 y 400 mg	2,2
Martínez y col. (1985)	a. Cefalexina, 250 mg por día	0,18
Brumfitt y col. (1985)	a. Trimetoprima, 100 mg por día	1,00
	b. Macrocristales de nitrofurantoína, 100 mg por día	0,16

TMP-SMX, trimetoprima-sulfametoxazol.
De Nicolle LE, Ronald AR: Recurrent urinary tract infection in adult women: Diagnosis and treatment. Infect Dis Clin North Am 1987;1:793-806.

mo una infección, 35 fueron confirmados microbiológicamente, y 30 de las 35 infecciones respondieron clínica y microbiológicamente al tratamiento autoadministrado con una sola dosis de TMP-SMX.

Un enfoque más exacto es el autodiagnóstico y el tratamiento autoiniciado. El paciente recibe un dispositivo con un portaobjetos de inmersión para cultivar la orina y se le indica realizar un urocultivo cuando aparecen los síntomas de IU (Schaeffer y Stuppy, 1999). El paciente también recibe un tratamiento empírico con antimicrobianos de 3 días en dosis completas que comienza inmediatamente después de realizar el cultivo. Es importante que el agente antimicrobiano seleccionado para el tratamiento autoiniciado tenga un espectro amplio de actividad y alcance niveles altos en la orina a fin de mantener en un mínimo el desarrollo de mutantes resistentes. Además, debe ejercer poco o ningún efecto colateral sobre la flora fecal. **Las fuoroquinolonas son ideales para el tratamiento autoiniciado porque presentan un espectro de actividad más amplio que el de cualquiera de los otros agentes orales y son superiores a muchos antimicrobianos parenterales, incluso los aminoglucósidos. La nitrofurantoína y la TMP-SMX son alternativas aceptables, aunque ligeramente menos eficaces.** Los agentes antimicrobianos como la tetraciclina, ampicilina, sulfametoxazol y cefalexina deben evitarse en dosis completas porque pueden dar lugar a la emergencia de bacterias resistentes (Wong y col., 1985).

El cultivo se lleva al consultorio en cuanto sea posible. Si es positivo y el paciente permanece asintomático, se efectúa un nuevo cultivo 7 a 10 días después del tratamiento para determinar su eficacia. En la mayoría de los casos, el tratamiento se limita a dos cultivos por inmersión y a un corto tratamiento antimicrobiano. Si el paciente tiene síntomas que no responden al tratamiento antimicrobiano inicial, se realiza un nuevo cultivo y pruebas de sensibilidad de la muestra del primer cultivo y el tratamiento se corrige en consecuencia. Cuando los síntomas de infección no están asociados con cultivos positivos, se lleva a cabo una evaluación urológica para descartar otras causas de síntomas irritativos de la vejiga. Éstos incluyen el carcinoma in situ, la cistitis intersticial y la vejiga neurogénica. Nuestra experiencia con esta técnica ha sido muy favorable y consideramos que es particularmente interesante en los pacientes que tienen infecciones menos frecuentes y están deseosos de ejercer un papel activo en su diagnóstico y manejo.

Persistencia bacteriana

Aunque los pacientes con persistencia bacteriana son poco frecuentes, su identificación es importante porque representan la única causa quirúrgicamente curable de IU recurrente (véase cuadro 14-2). La persistencia bacteriana dentro del aparato urinario suele ser causada por un

trastorno corregible, y la más frecuente es la persistencia bacteriana en el interior de cálculos de infección. La evaluación radiológica y endoscópica sistemática del aparato urinario es obligatoria. **La urografía excretora y la cistoscopia proporcionan un screening inicial, pero en algunos pacientes están indicados la TC y los cultivos de localización bacteriana.** Por ejemplo, los microorganismos degradadores de urea, como *P. mirabilis*, dan lugar a cálculos de infección relativamente radiolúcidos. Si se sospecha un cálculo de este tipo, deben obtenerse placas tomográficas simples o una TC.

La identificación de una alteración del aparato superior sugiere, pero no confirma, que es la fuente de la persistencia bacteriana. Por consiguiente, en casos seleccionados deben realizarse estudios de cateterización ureteral para verificar que aquélla alberga bacterias. En los hombres, si se sospecha una prostatitis bacteriana crónica, deben realizarse estudios de localización de los órganos urinarios bajos (véase cap. 16, Cistitis intersticial y trastornos relacionados). La prostatitis bacteriana crónica se trata inicialmente con antimicrobianos a largo plazo y, en casos seleccionados, por extirpación radical transuretral. La mayoría de las otras anomalías congénitas o adquiridas enumeradas en el cuadro 14-2 requieren la resección quirúrgica para la erradicación de la fuente de persistencia bacteriana.

En los pacientes en los que no puede erradicarse el foco de infección, es necesaria la supresión antimicrobiana prolongada, en dosis bajas, para prevenir los síntomas de infecciones. Los fármacos antimicrobianos usados para la profilaxis con dosis bajas también son efectivos para la supresión bacteriana si la cepa persistente es sensible. Éstos comprenden nitrofurantoína, TMP-SMX, cefalexina y fluoroquinolonas.

Infecciones sintomáticas e infecciones detectadas en estudios de screening para bacteriuria

Aproximadamente entre el 3 y el 6% de las mujeres sexualmente activas en edad de procrear tienen bacteriuria en los estudios de screening; cuando es detectada en este tipo de exámenes, se denomina convenientemente bacteriuria de screening (ScBU). Surgen tres preguntas que necesitan ser respondidas. ¿Qué sabemos acerca del aparato urinario de las mujeres con ScBU? ¿Estas mujeres representan una población diferente de las que tienen infecciones sintomáticas? ¿La detección de su ScBU vale la pena?

¿Las mujeres adultas con bacteriuria de screening tienen riesgo de daño renal grave?

A fines de la década de 1950 y principios de la de 1960 se publicaron varios estudios epidemiológicos excelentes (véase Stamey, 1980, para una revisión) realizados en el 3 al 6% de mujeres adultas con ScBU. Estos estudios examinaron parámetros demográficos como edad, tensión arterial, capacidad de concentración, títulos serológicos y proteinuria. Lamentablemente, nunca aclararon dos preguntas críticas: ¿Cuál es el aspecto de los riñones? ¿Cuál es la historia de estas pacientes con ScBU que pueda relacionarse con su bacteriuria?

Asscher y su grupo de Cardiff, Gales (Asscher y col., 1969a, 1973; Sussman y col., 1969) respondieron estas preguntas examinando 3.578 mujeres asintomáticas, no embarazadas, de 20 a 65 años. De las 107 pacientes bacteriúricas, 69% (3% de las examinadas) habían tenido síntomas irritativos de la vejiga en el curso del año previo a la detección de su bacteriuria, en tanto que solo el 18% de los controles de las mismas características sin bacteriuria mostraban síntomas similares. Estas observaciones establecieron que las mujeres con ScBU no son asintomáticas.

De mayor importancia aún es que estos investigadores obtuvieron urografías intravenosas en el 87% de las 107 mujeres bacteriúricas y en el 57% de 88 controles no bacteriúricos de las mismas características. Todas las pacientes tenían un volumen normal de la corteza renal. El 34% de los urogramas en las mujeres bacteriúricas fueron anormales, pero tales anomalías eran cicatrices menores, que raramente involucraban más de un solo cáliz, cálculos pequeños en 8 pacientes (4 de ellos en los riñones con cicatrices), hidrouréter e hidronefrosis no quirúrgicos, e incluso hallazgos menos importantes, como la rotación del riñón o un quiste simple. Ninguna de las pacientes mostraba destrucción progresiva de la corteza renal, aunque la mitad de ellas tenía más de 45 años de edad. Incluso, cuando el 90% de las 107 pacientes bacteriúricas fueron estudiadas nuevamente con urogramas intravenosos 3 a 5 años después (Asscher y col., 1973), no había ninguna evidencia de que la bacteriuria hubiera causado hipertensión, uremia o aumento de las cicatrices renales. Estos estudios clásicos establecieron claramente que, aun cuando las mujeres con ScBU tienen el triple de anomalías en sus riñones que los controles de las mismas características (de la misma edad y número de partos) sin bacteriuria, esas alteraciones no representan una enfermedad renal grave.

¿Las mujeres con bacteriuria de screening son diferentes de las que tienen bacteriuria sintomática?

Gaymans y col. (1976) se plantearon esta pregunta en su consultorio de práctica general. Los autores sometieron a screening al 95% de su población de pacientes mujeres de más de 14 años de edad (1.758 mujeres); la prevalencia de ScBU fue del 4,7%, con un 2,7% en el grupo etario de 15 a 24 años y del 9,3% en las mujeres de 65 años y más. En 90% de las infecciones el agente era *E. coli*. Las 1.758 mujeres fueron seguidas estrechamente durante un año, durante el cual 105 mujeres (6%) tuvieron infecciones sintomáticas; el 29% de las que experimentaron infecciones sintomáticas presentaba una ScBU preexistente. A partir de estos datos, los autores calcularon que la probabilidad de adquirir una infección sintomática es 7 veces mayor en las mujeres con ScBU conocida que en aquellas sin ScBU ($p < 0,0001$).

Además del 29% de pacientes con ScBU que desarrollaron infecciones sintomáticas, un tercio tenía solo bacteriuria transitoria. Esto deja solo un tercio de las pacientes de Gaymans y col. (1976) con ScBU continua; éstas

eran de mayor edad (51,2 años), tenían menos síntomas urinarios superiores y menos anomalías en los urogramas intravenosos que las pacientes con ScBU que desarrollaron síntomas agudos (edad promedio, 41 años).

¿La detección de la bacteriuria de screening en las mujeres adultas es un esfuerzo de salud pública que vale la pena?

Asscher y col. (1969b) señalaron que los dos requisitos para un procedimiento de screening útil son que "detecte la enfermedad antes de que se produzca daño irreversible y que la enfermedad que se detectó pueda tratarse eficazmente". Al primer requisito debe agregarse que la enfermedad en estudio sea lo suficientemente grave como para que su detección valga la pena. Acerca del segundo requisito, el estudio de Cardiff demostró que el 80% de los sujetos con ScBU curaron al cabo de 7 días de tratamiento con nitrofurantoína oral; esta tasa de curación del 80% es igual a la que se obtiene con el tratamiento de las infecciones agudas sintomáticas. En el momento del seguimiento, un año después, sin embargo, solo el 55% de las mujeres tratadas con ScBU seguían sin infección, lo cual difiere poco del número de mujeres que experimentaron la remisión espontánea de su infección con el placebo. Asscher y col. (1969b) concluyeron que el tratamiento efectivo de la ScBU era, a la larga, poco diferente de la evolución natural de las remisiones espontáneas. Se analizan datos epidemiológicos similares en los niños en el capítulo 57, Anomalías y cirugía de la unión ureteropélvica en los niños. Sin embargo, como se verá en la sección siguiente, Infecciones del aparato urinario durante el embarazo, el screening para bacteriuria en el primer trimestre del embarazo representa probablemente el único momento en el que el vale la pena realizarlo.

Síndrome uretral

El síndrome uretral se considera en detalle en el capítulo 18, SIDA y cuadros relacionados. Aquí se presenta un breve esquema del enfoque utilizado en la Stanford University que se publicó en otra parte en detalle (Stamey, 1980). El síndrome uretral, agudo o crónico, habitualmente se refiere a cualquier síntoma o combinación de síntomas sugestivos de IU en pacientes que se consideran no infectados. El síndrome uretral, para el urólogo y con fines prácticos, puede dividirse en tres subgrupos: 1) el síndrome de causa infecciosa (microbiana), casi siempre asociado con una respuesta inflamatoria, 2) la cistitis intersticial, raramente acompañada de células inflamatorias y 3) el síndrome uretral "puro", que incluye los pacientes que no tienen una causa microbiana ni cistitis intersticial.

Las infecciones uretrales y vaginales pueden ser descartadas como se comentó previamente. Una vez hecho esto, el urólogo puede centrarse en la exclusión de una cistitis intersticial (véase cap. 24, Fisiopatología y categorización de la disfunción miccional). Una vez descartada la cistitis intersticial, el paciente tiene un síndrome uretral "puro". En muchos de estos pacientes existe una base emocional de sus molestias y las soluciones no son fáciles. La micción disfuncional puede contribuir a los síntomas. Es en este grupo donde los estudios urodinámicos pueden ser útiles, pero ello está por confirmarse.

Es de esperar que las denominaciones "trigonitis" y "uretrotrigonitis" desaparezcan pronto de nuestro vocabulario de la ignorancia. El aspecto en empedrado o granuloso del trígono y el piso del cuello vesical representan el epitelio plano normal en la mujer después de la pubertad. No debe rasparse, extirparse ni coagularse en la creencia falsa de que hay una trigonitis presente. Los anatomopatólogos han contribuido al engaño informando el material de biopsia de estas zonas como "metaplasia escamosa" en lugar del epitelio plano normal que realmente representa. La omisión de reconocer que el epitelio de inclusión vaginal que cubre el trígono y la uretra es un desarrollo embriológico normal, más la falta de experiencia en el estudio cistoscópico de mujeres normales sin síntomas vesicales, son indudablemente responsables de los términos cistoscópicos "trigonitis" y "uretrotrigonitis granular". El tercio distal de la vagina, la uretra y el trígono son todos derivados del seno urogenital; por ende, el mismo epitelio plano de la vagina habitualmente reviste el trígono y el piso de la uretra (Cifuentes, 1947).

INFECCIONES URINARIAS DURANTE EL EMBARAZO

Aunque la prevalencia de bacteriuria no cambia con el embarazo, ciertas alteraciones anatómicas y fisiológicas asociadas con este estado probablemente alteran el curso de la bacteriuria. Ello puede determinar que las mujeres embarazadas sean más susceptibles a la pielonefritis y requieran una modificación del tratamiento. Esos cambios se han resumido bien en varias revisiones (Davison y Lindheimer, 1978; Waltzer, 1981).

Cambios anatómicos y fisiológicos durante el embarazo

Aumento del tamaño renal

La longitud renal aumenta aproximadamente 1 cm duranteel embarazo normal. Se cree que esto no representa una verdadera hipertrofia, sino que es el resultado de un aumento de la vascularización renal y del volumen intersticial. No se ha identificado ningún cambio histológico en las biopsias renales (Waltzer, 1981).

Atonía del músculo liso del sistema colector y de la vejiga

En el sistema colector, sobre todo en los uréteres, el peristaltismo disminuye durante el embarazo y la mayoría de las mujeres en su tercer trimestre muestran dilatación ureteral importante (Davison y Lindheimer, 1978; Kincaid-Smith, 1978,; Waltzer, 1981) (fig. 14-36). Este hidrouréter se ha atribuido tanto a los efectos miorrelajantes de las concentraciones más elevadas de progeste-

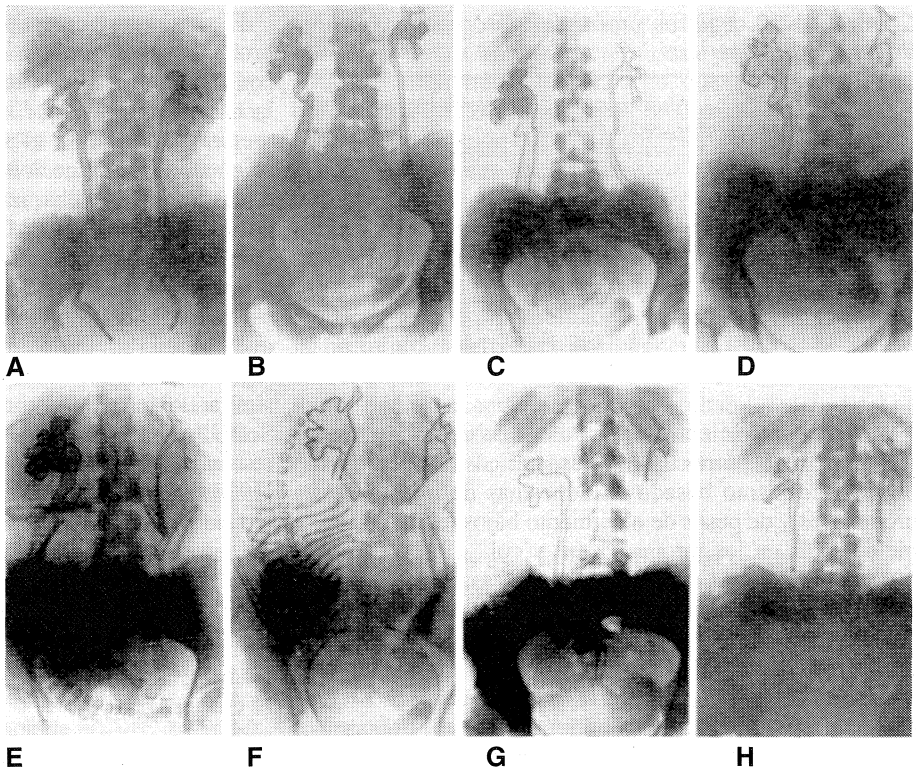


Fig. 14-36. Hidrouréter e hidronefrosis progresivos observados en las urografías intravenosas durante un embarazo normal. **A.** 15 semanas; **B.** 18 semanas; **C.** 22 semanas; **D.** 26 semanas; **E.** 34 semanas; **F.** 39 semanas; **G.** 1 semana posparto; **H.** 6 semanas posparto. El hidrouréter y la hidronefrosis bilateral ya son evidentes a las 15 semanas (**A**). **B-H**, urogramas consecutivos durante un embarazo normal. La dilatación ocurre principalmente en el lado derecho y ambos trayectos urinarios son normales a las 6 semanas del parto. (**A-H**, De Hundley JM, Walton HJ, Hibbits JT, y col.: Physiologic changes occurring in the urinary tract during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1935;30:625-649.)

rona durante el embarazo como a la obstrucción mecánica de los uréteres a nivel del borde pelviano por el útero aumentando de tamaño. La relajación del músculo liso inducida por la progesterona también puede aumentar la capacidad de la vejiga (Waltzer, 1981).

Cambios vesicales

El útero agrandando desplaza a la vejiga hacia arriba y adelante. La vejiga se vuelve hiperémica y puede aparecer endoscópicamente congestionada (Waltzer, 1981). La estimulación por los estrógenos probablemente produce hipertrofia de la vejiga, así como alteraciones escamosas de la uretra (Waltzer, 1981).

Aumento de la función renal

Los aumentos transitorios en la velocidad de filtración de glomerular y en el flujo plasmático renal durante el embarazo han sido bien resumidos por varios autores y probablemente son consecuencia del aumento del volumen minuto cardíaco (Zacur y Mitch, 1977; Davison y Lindheimer, 1978; Kincaid-Smith, 1978; Waltzer, 1981) (fig. 14-37). La filtración glomerular aumenta en un 30 a 50% y la excreción de proteínas urinarias se eleva. La importancia de estos cambios fisiológicos se hace evidente cuando se controlan los valores de creatinina sérica y de nitrógeno ureico en las mujeres embarazadas (cuadro 14-20). Los valores considerados normales en las mujeres no embarazadas pueden representar una insuficiencia renal durante el embarazo.

Davison y Lindheimer (1978) recomiendan que las pacientes embarazadas con niveles de creatinina sérica superiores a 0,8 mg/dL o niveles de nitrógeno ureico mayores de 13 mg/dL sean sometidas a una evaluación adicional de la función renal. De la misma manera, la proteína urinaria en el embarazo no es considerada anormal hasta que supera los 300 mg en 24 horas

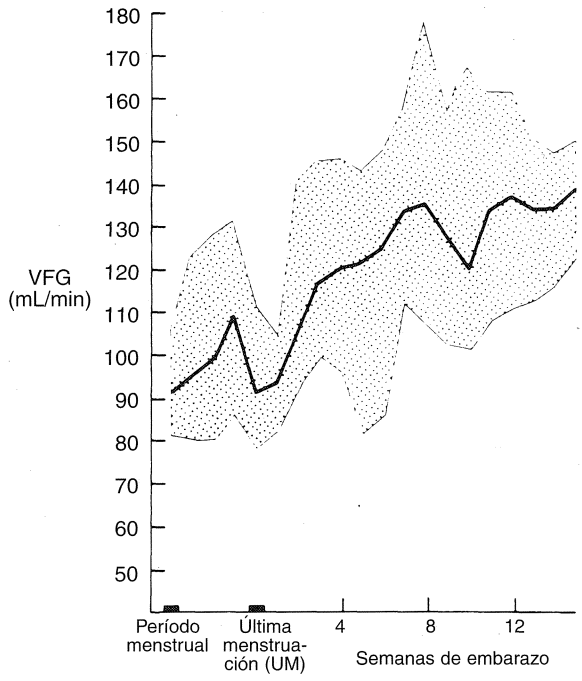


Fig. 14-37. Depuración semanal de creatinina de 24 horas en ocho mujeres comenzando antes de la concepción y medida hasta las 12 semanas de gestación. La línea continua representa el índice de filtración glomerular promedio (IFG) y la zona punteada el rango. (De Davison JM, Lindheimer MD: Renal disease in pregnant women. Clin Obstet Gynecol 1978;21:411.)

Cuadro 14-20. *Valores promedio de creatinina y nitrógeno ureico séricos*

	Mujeres no embarazadas (mg/dL)	*Mujeres embarazadas (mg/dL)*
Creatinina	0,7	0,5
Nitrógeno ureico	13,0	9,0

Datos de Davison JM, Lindheimer MD: Renal disease in pregnant women. Clin Obstet Gynecol 1978;21:411.

Patogenia

Los estudios recientes sobre adhesinas de *E. coli* y sus respectivos receptores tisulares específicos han establecido un mecanismo basado en adhesinas de nacimientos prematuros y de pesos de nacimiento bajos inducidos por pielonefritis en los ratones (Kaul y col., 1999). Casi el 90% de los ratones que respondían escasamente al LPS bacteriano y tenían una respuesta inmune deficiente, cuando fueron infectados por vía intravesical con *E. coli* productora de adhesina Dr parieron prematuramente, en comparación con el 10% de los ratones infectados con *E. coli* sin Dr. Asimismo, hubo una reducción importante en el peso fetal de nacimiento en el grupo infectado con Dr. El cultivo bacteriano de los tejidos mostró la diseminación sistémica de la *E. coli* Dr a las placentas y fetos. Existe una incidencia más alta de *E. coli* productoras de adhesinas Dr durante el tercer trimestre del embarazo en las mujeres con pielonefritis de la gestación (Nowicki y col., 1994). Los estudios en animales demostraron una regulación positiva de la adhesina Dr en riñón, endometrio y placenta durante el tercer trimestre del embarazo (Martens y col., 1993).

Screening para bacteriuria durante el embarazo

La prevalencia de bacteriuria hallada en el screening de mujeres embarazadas (ScBUP) es igual a la de las mujeres no embarazadas; esto ha sido bien revisado por Stamey (1980). Aproximadamente el 4 a 6% de las mujeres en edad de concebir son bacteriúricas. En la extensa revisión de Sweet (1977) de 26 estudios acerca de la prevalencia de bacteriuria en pacientes embarazadas, todos los cuales usaron diferentes criterios para determinar la bacteriuria, se cita una tasa de 2,5 a 8,7%. La mayoría de los índices se encontraban entre el 4 y el 7%, es decir, no diferían de los registrados en las mujeres no embarazadas. Además, de las pacientes que tenían orina estéril cuando fueron vistas por primera vez, menos del 1% (1 de 186 pacientes mujeres) desarrolló bacteriuria durante el embarazo en un estudio (McFadyen y col., 1973) y aproximadamente el 2% (6 de 279) desarrolló bacteriuria en otro estudio (Elder y col., 1971). Éstas son las tasas bajas que es dable esperar si la prevalencia de bacteriuria en las mujeres no es afectada por el embarazo. Las tasas aumentadas de bacteriuria se han asociado con la duración del embarazo, el nivel socioeconómico bajo, los partos múltiples y los rasgos de drepanocitosis (Patterson y Andriole, 1987; Stenqvist y col., 1989a).

El sitio de origen de la bacteriuria en las embarazadas probablemente también refleja la situación antes de la concepción. En dos estudios que localizaron el origen de la bacteriuria, uno que usó la técnica de cateterización ureteral de Stamey y el otro el lavado vesical de Fairley, se encontraron infecciones superiores en el 44 y 24,5% de las pacientes embarazadas, respectivamente (Fairley y col., 1966; Heineman y Lee, 1973). En las no embarazadas con bacteriuria recurrente, Stamey (1980) informó una probabilidad de alrededor del 50% de que el origen esté en el aparato urinario superior. Con otras técnicas, que pueden reflejar la gravedad de la infección tisular en lugar de la localización de la infección, los resultados son similares; aproximadamente el 50% de las mujeres con ScBUP fueron positivas en una prueba de inmunofluorescencia (Fa^+) (Harris y col., 1976). Fairley y su grupo (1973) encontraron que el sitio de infección no está relacionado con la probabilidad de desarrollar pielonefritis durante el embarazo, pero la localización en el aparato urinario superior puede identificar a las mujeres con probabilidades de tener bacteriuria persistente posparto.

Historia natural de la bacteriuria durante el embarazo

Tratadas o no, las mujeres embarazadas con bacteriuria tienen riesgo alto de sufrir bacteriuria recurrente. En un estudio que examinó a 148 mujeres embarazadas tratadas con placebo para la bacteriuria, el 18% (27 de 148) desarrolló pielonefritis aguda, en el 13,5% (20 de 148) la infección fue eliminada espontáneamente, y el 66% (98 de 148) siguió siendo bacteriúrica (Elder y col., 1971). Cuando las infecciones fueron curadas por agentes antimicrobianos, el 16 y el 27% de las mujeres en dos estudios desarrollaron una infección recurrente posteriormente en el embarazo (Elder y col., 1971; Harris, 1979). Kincaid-Smith (1978) ha demostrado que 6 meses después del parto la tasa de bacteriuria recurrente en las mujeres tratadas no difería de la de las mujeres no tratadas. De hecho, en un seguimiento a largo plazo de mujeres que tenían ScBUP, en el 38% la bacteriuria persistía después de 14 años independientemente del tratamiento inicial (Zinner y Kass, 1971). Otros autores han informado que la bacteriuria se repite o persiste en el 20 al 30% de las mujeres después del parto (Sweet, 1977). Leveno y col. (1981) han demostrado que este riesgo de infección recurrente en las mujeres embarazadas no depende de la duración del tratamiento antimicrobiano y del sitio de origen de la infección en el aparato urinario. Toda esta evidencia sugiere que la bacteriuria recurrente en la embarazada refleja meramente una parte de la evolución de las infecciones recurrentes en las mujeres y no es una peculiaridad del embarazo.

La incidencia de pielonefritis clínica aguda en las mujeres embarazadas con bacteriuria aumenta significativamente respecto de las mujeres no embarazadas. Las mujeres no embarazadas con IU no complicadas raramente desarrollan pielonefritis. A la inversa, la pielonefritis bacteriana aguda es frecuente durante la gestación y ocurre en el 1 a 4% de todas las mujeres embarazadas (Kass, 1973). En su revisión de 18 trabajos, Sweet

(1977) informó que del 13,5 al 65% de las mujeres con ScBUP desarrollaron pielonefritis aguda durante el embarazo; el promedio fue 28%. En las mujeres sin ScBUP, solo el 1,4% experimentó pielonefritis aguda en el curso del embarazo. Claramente, la ScBUP aumenta el riesgo de desarrollar pielonefritis durante el embarazo.

De las mujeres que desarrollan pielonefritis durante el embarazo, entre el 60 y el 75% la adquieren durante el tercer trimestre (Cunningham y col., 1973), **cuando la hidronefrosis y la estasis del aparato urinario son más pronunciadas.** Entre el 10 y el 20% de las mujeres embarazadas que tienen pielonefritis, la desarrollan de nuevo antes o inmediatamente después del parto (Cunningham y col., 1973; Gilstrap y col., 1981). Es más, una tercera parte de las mujeres embarazadas que desarrollan pielonefritis tiene una historia previa documentada de pielonefritis (Gilstrap y col., 1981). El tratamiento de la ScBUP reduce la incidencia de pielonefritis aguda durante el embarazo del 13,5-65% a 0-5,3% (Sweet, 1977).

En la excelente revisión de Sweet de bacteriuria y pielonefritis durante el embarazo (1977), este autor sugiere que las pacientes con una fuente renal de bacteriuria tienen más probabilidades de presentar bacteriuria posparto persistente que las que solo padecen de cistitis. Además, las mujeres con bacteriuria persistente pueden tener una mayor incidencia de alteraciones del clearence de creatinina y de la capacidad de concentrar la orina, y una mayor incidencia de cambios radiográficos compatibles con pielonefritis crónica. Su revisión de 12 estudios reveló que los urogramas intravenosos de seguimiento en las mujeres embarazadas con bacteriuria mostraban una incidencia del 8 al 33% de cambios radiológicos compatibles con pielonefritis crónica; la incidencia de todas las anomalías del aparato urinario en este grupo era del 18 al 80%.

Zinner y Kass (1971) estimaron que aproximadamente el 10% de las mujeres bacteriúricas embarazadas tienen evidencias pielográficas de pielonefritis, y en su estudio estas anomalías alcanzaban su máxima frecuencia en mujeres que tenían bacteriuria 10 a 14 años después del embarazo. La incidencia más alta de cambios radiográficos de la pielonefritis se encontró en mujeres que presentaban infecciones superiores (Fairley y col., 1966). En este estudio, se realizaron urografías intravenosas abreviadas dentro de los pocos días de la localización de la infección por cateterización ureteral. El 35% de las mujeres (6) con IU superior revelaron anomalías renales radiográficas compatibles con pielonefritis crónica en el lado en que se localizaba la infección, y en el 10% (2) se registró falta de excreción de un riñón con infección en el riñón contralateral. Ninguna paciente con infección localizada en la vejiga mostró evidencias radiográficas de pielonefritis.

En su evaluación de la función renal, Zinner y Kass (1971) encontraron que las mujeres que habían tenido bacteriuria durante el embarazo y la habían padecido de nuevo después 10 a 14 años de seguimiento, mostraron osmolalidades máximas promedio significativamente inferiores que aquellas que no eran bacteriúricas en el seguimiento. Otros autores hallaron evidencias de disminución del clearence de creatinina y de la capacidad de concentrar la orina en las bacteriúricas posparto (Sweet, 1977). Es improbable, sin embargo, que la bacteriuria no complicada en las embarazadas produzca cambios en el aspecto o la función del riñón diferentes de los encontrados en las mujeres bacteriúricas no embarazadas. Después de seguir a 40 mujeres bacteriúricas durante el embarazo, Kincaid-Smith (1978) declaró que no había ninguna diferencia en el tamaño o la función renal entre 6 meses y 4 años después del parto. Por consiguiente, el embarazo puede proporcionar la oportunidad de detectar la bacteriuria, pero ésta posiblemente solo refleja una susceptibilidad a las IU que estaba presente ya en el momento de la concepción. La mayor probabilidad de que la bacteriuria progrese a una pielonefritis aguda durante el embarazo altera la morbilidad de la bacteriuria en este grupo.

Complicaciones asociadas con la bacteriuria durante el embarazo

Prematurez y mortalidad perinatal

En la era preantibiótica se registraba en las mujeres embarazadas con pielonefritis bacteriana un alto índice de prematurez infantil con mortalidad perinatal asociada (Gilstrap y col., 1981), pero en la actualidad la pielonefritis aguda se trata enérgicamente con agentes antimicrobianos. **Se discute si las mujeres que han sido tratadas por una pielonefritis o ScBU durante el embarazo siguen teniendo más niños prematuros y con mayor mortalidad perinatal.** Los estudios diseñados para dilucidar esta cuestión no lo han logrado (Zinner, 1979). La evaluación de esos estudios es difícil porque definen la prematurez con diferentes criterios (el peso o la edad gestacional), definen la bacteriuria de manera distinta, no informan las diferencias estadísticamente significativas y no mencionan qué pacientes fueron tratadas. Sweet (1977) ha revisado estos estudios críticamente y ha concluido que los datos contradictorios pueden sugerir solo que en las mujeres embarazadas con bacteriuria hay un aumento de la incidencia de prematurez.

En un estudio realizado en 487 mujeres con pielonefritis aguda y 248 mujeres con bacteriuria asintomática, Gilstrap y col. (1981) demostraron que las infecciones renales previas al parto fueron tratadas sintomáticas o no, no afectaban el resultado del embarazo. La pielonefritis intraparto se asoció con una incidencia aumentada de recién nacidos con bajo peso al nacer, pero el número de pacientes estudiado era demasiado pequeño para que fuese significativo. En un análisis retrospectivo de datos obtenidos para el Collaborative Perinatal Project of the National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke, que analizó más de 50.000 nacimientos entre 1959 y 1966, solo el retraso de desarrollo placentario (definido como un peso de la placenta < 40% de lo normal) de ocho trastornos prenatales estudiados (infección del líquido amniótico, malformaciones congénitas, compresión del cordón umbilical, infartos placentarios grandes, desprendimiento de la placenta, detención del desarrollo placentario, enfermedad por Rh y placenta

previa) aumentó significativamente en frecuencia entre las mujeres embarazadas con piuria y bacteriuria por encima de lo observado en las mujeres embarazadas normales (Naeye, 1979). Cuando se analizó, la tasa de mortalidad perinatal combinada más elevada para estos ocho trastornos comunes en las mujeres infectadas (42 por 1.000 mujeres) comparadas con las no infectadas (21 por 1.000) podía atribuirse a la mayor mortalidad de los trastornos no infecciosos que se acompañaron por una IU dentro de los 15 días del parto.

McGrady y col. (1985) encontraron que los embarazos complicados por IU se asociaban con una mortalidad fetal 2,4 veces superior en comparación con la tasa de mortalidad fetal global en la misma zona geográfica. Estos autores también informaron mayor riesgo de prematurez, retardo del desarrollo intrauterino y bajo peso al nacer de los hijos de las pacientes con bacteriuria en comparación con los controles.

No está aclarado si la pielonefritis clínica durante el embarazo aumenta el riesgo de prematurez, pero la bacteriuria de la mujer embarazada debe tratarse, sea sintomática o asintomática, para evitar en la madre la pielonefritis y sus posibles secuelas, como la sepsis.

Anemia materna

Aunque varios estudios sugieren que la bacteriuria no tratada durante el embarazo se asocia con anemia materna, no todos apoyan este punto de vista. Algunas de las dificultades para interpretar los resultados de esos estudios fueron motivados por la documentación inadecuada de la bacteriuria. En un estudio en que los urocultivos se obtuvieron por aspiración suprapúbica, los datos sugieren que las pacientes embarazadas que requieren tres o más tratamientos para su bacteriuria tienen niveles más bajos de hemoglobina y folato séricos que los controles (McFadyen y col., 1973). En otro estudio realizado en Inglaterra, los investigadores comprobaron una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de anemia entre 410 mujeres embarazadas bacteriúricas y 409 mujeres embarazadas control (Williams y col., 1973). En este estudio, el 14,6% de las mujeres bacteriúricas y el 10% de las mujeres control estaban anémicas en la primera visita prenatal. Esta diferencia aumentó durante el tercer trimestre (32 semanas), cuando el 25% de las mujeres tratadas con placebo tenían anemia, y solo el 16,8% de las mujeres tratadas con antibióticos. Además, en las 31 mujeres bacteriúricas no tratadas (tratadas con placebo) que posteriormente desarrollaron pielonefritis, la incidencia de anemia era del 45,2%. Estos investigadores concluyeron que "la bacteriuria no tratada aumenta la probabilidad de desarrollar anemia durante el embarazo, y este riesgo se eleva con la aparición de pielonefritis aguda, aun cuando sea tratada rápidamente".

Hipertensión materna y eclampsia

Los datos que relacionan la bacteriuria durante el embarazo con la hipertensión y la oxemia no son concluyentes.

Manejo de la bacteriuria durante el embarazo

Diagnóstico de bacteriuria

Debido a que las mujeres embarazadas con bacteriuria tienen un riesgo tan aumentado de desarrollar pielonefritis aguda y otras complicaciones, la bacteriuria debe pesquisarse en el momento de la visita prenatal inicial (Stenqvist y col., 1989a; Gratacos y col., 1994). **El riesgo de bacteriuria aumenta con la edad del embarazo. Si el cultivo no muestra desarrollo, algunos autores recomiendan que se repita a las 16 semanas de gestación porque éste es el momento óptimo para determinar la presencia de bacteriuria** (Stenqvist y col., 1989b). Otros autores no recomiendan repetir el cultivo (McFadyen y col., 1973). Sin embargo, las mujeres embarazadas con una historia de IU recurrentes o reflujo vesicoureteral pueden beneficiarse con un nuevo cultivo más la profilaxis antimicrobiana (Bukowski y col., 1998). **Se debe obtener una muestra del chorro medio de orina emitida. La cateterización uretral, que puede introducir bacterias en la vejiga, se ha de evitar, si es posible, en la embarazada.** Los intentos para determinar si la infección es superior o inferior no se consideran útiles en el manejo de la bacteriuria, porque las tasas de recidiva son independientes del sitio de la infección (Leveno y col., 1981).

Tratamiento de las infecciones urinarias durante el embarazo

Cuando se diagnostica una bacteriuria sintomática o asintomática del embarazo, ésta debe tratarse para evitar las complicaciones comentadas anteriormente. **La elección de un agente antimicrobiano para tratar la bacteriuria se debe efectuar, sin embargo, con las consideraciones especiales de toxicidad materna y fetal.** Los cambios fisiológicos del embarazo pueden disminuir las concentraciones del fármaco en los tejidos y el suero. La expansión del volumen líquido de la madre, la distribución del fármaco en el feto, el flujo sanguíneo renal aumentado y la mayor velocidad de filtración glomerular disminuyen la concentración sérica del fármaco.

Aunque los efectos adversos de la mayoría de los antimicrobianos son los mismos si la paciente está o no embarazada, se evitarán ciertos agentes antimicrobianos durante la gestación (Ries y Kaye, 1974; Sweet, 1977; Harris, 1980; McGeown, 1981; Schwarz, 1981). Las tetraciclinas están contraindicadas porque pueden causar descompensación hepática aguda en la madre y malformaciones fetales. El efecto quelante de la tetraciclina produce hipoplasia y coloración de los dientes temporarios del niño. El estolato de eritromicina está contraindicado porque puede ocasionar ictericia colestática en las mujeres embarazadas. El cloranfenicol, además de sus efectos adversos en los adultos, puede alcanzar concentraciones tóxicas en el recién nacido porque éste carece de la capacidad de metabolizar o excretar el fármaco. Ese efecto neonatal tóxico, "el síndrome gris," puede provocar colapso cardiovascular y mortalidad neonatal elevada. Las fluoroquinolonas están contraindicadas durante el embarazo

Cuadro 14-21. *Agentes antimicrobianos orales usados en el embarazo*

Fármaco	*Posología*	*Comentarios*
Agentes considerados seguros		
Penicilinas		
Ampicilina	500 mg, cuatro veces por día	Extensamente usada
Amoxicilina	250 mg, tres veces por día	Segura y eficaz
Penicilina V	500 mg, cuatro veces por día	Usada con menos frecuencia, pero logra niveles urinarios excelentes
Cefalosporinas		
Cefalexina	500 mg, cuatro veces por día	Extensamente usada
Cefaclor	500 mg, cuatro veces por día	Algo más eficaz contra gramnegativos
Agentes de riesgo intermedio		
Nitrofurantoína	100 mg, cuatro veces por día	Puede producir anemia hemolítica en los pacientes con deficiencia de G6PD
Sulfisoxazol	1 g, seguido por 500 mg, cuatro veces por día	Puede causar kernicterus en el recién nacido; también puede ocasionar anemia hemolítica cuando está presente una deficiencia de G6PD; evitar sobre todo en las primeras semanas de gestación
Agentes que deben ser evitados		
Fluoroquinolonas		Posible daño al cartílago inmaduro
Cloranfenicol		Asociado con el "síndrome gris del recién nacido"
Trimetoprima		Puede causar anemia megaloblástica debido al efecto antifólico
Eritromicina		Asociada con ictericia colestásica materna
Tetraciclinas		Puede causar descompensación hepática aguda en la madre e inhibición del crecimiento de hueso nuevo en el feto

G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
Adaptado de Schaeffer AJ: Urinary tract infections. En Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JW (eds): Adult and Pediatric Urology, 3rd ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 1996, p 338.

por los efectos adversos potenciales sobre la formación del cartílago. El cuadro 14-21 enumera los agentes antimicrobianos y las dosis para su uso en el embarazo.

Los preparados de sulfamidas son desaconsejados, sobre todo las formas de acción prolongada, durante el tercer trimestre de la gestación, porque compiten por los sitios de unión a la bilirrubina fetal presentes en la albúmina y pueden causar hiperbilirrubinemia neonatal y kernicterus. Aunque no está documentado como un teratógeno (Brumfitt y Pursell, 1973), la mayoría de los investigadores considera que la TMP, un antagonista del ácido fólico, debe evitarse durante el primer trimestre del embarazo debido a su actividad teratógena potencial. Las nitrofurantoínas, un grupo de fármacos oxidantes, pueden producir anemia hemolítica en las madres y el feto con una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, defecto encontrado aproximadamente en el 10% de los afroamericanos en los Estados Unidos y en nativos de Cerdeña, judíos no Asquenazi, griegos, Eti-turcos y tailandeses (Thompson, 1969). En estas personas, la regeneración del glutatión, que es parcialmente responsable del mantenimiento de la integridad de los eritrocitos, está deteriorada por la deficiencia enzimática y la nitrofurantoína oxida la hemoglobina a metahemoglobina, que es degradada posteriormente. Los aminoglucósidos no tienen ninguna complicación específica asociada con el embarazo, pero pueden causar ototoxicidad y nefrotoxicidad en el feto y la madre.

Aunque hay pocos datos disponibles acerca de la toxicidad en fetos humanos de los agentes antimicrobianos, se han identificado varios fármacos que parecen ser relativamente seguros durante el embarazo (Sweet, 1977; Weinstein, 1979; Harris, 1980; Schwarz, 1981). Idealmente, deben alcanzar altas concentraciones en la orina y bajas concentraciones en el suero y deben afectar solo a las bacterias. Como las penicilinas y cefalosporinas inhiben el desarrollo de la pared celular bacteriana y las células humanas tienen una membrana citoplásmica sin pared celular, estos fármacos actúan específicamente sobre las bacterias.

Solo las penicilinas (penicilina, ampicilina y penicilinas sintéticas) y cefalosporinas, administradas por vía oral o parenteral, se consideran seguras y eficaces durante cualquier etapa del embarazo (Gerstner y col., 1989). En esta situación, la penicilina oral, con sus concentraciones urinarias sumamente altas, puede ser un agente particularmente eficaz y barato. Por supuesto, como sucede con cualquier fármaco, las penicilinas pueden causar trastornos en las mujeres con sensibilidad a ellas. El mandelato de metenamina, cuando se excreta en una orina ácida, forma oximetileno, que es un bactericida inespecífico. Debido a que la actividad de este agente depende de un pH urinario por debajo de 5,5, aunque es seguro, tiene un uso limitado. En efecto, en un estudio en que las mujeres embarazadas con bacteriuria fueron asignados a un grupo control o tratadas con mandelato o hipurato de metenamina durante el resto del embarazo, solo se encontró una reducción pequeña en la incidencia de pielonefritis en los grupos tratados. Estos resultados son malos en comparación con los obtenidos con otros agentes antimicrobianos y probablemente reflejan la eficacia algo baja de la metenamina.

Las sulfonamidas de acción corta pueden usarse con seguridad durante los primeros dos trimestres del embarazo, porque el feto elimina el exceso de bilirrubina no conjugada a través de la placenta. De la misma manera, la nitrofurantoína normalmente se ha

usado en el embarazo durante los dos primeros trimestres, pero puede estar contraindicada al término por la posibilidad de causar anemia hemolítica en los recién nacidos con un sistema enzimático inmaduro. Aunque la TMP-SMX se ha usado durante todas las etapas del embarazo sin un aumento documentado de las anomalías fetales relacionadas con ella (Brumfitt y Pursell, 1973)**, probablemente no debe ser considerada el fármaco de elección en las infecciones no complicadas, sobre todo durante el primer y el tercer trimestre.**

Aunque la terapia con una dosis única de β-lactámicos en las mujeres no embarazadas es habitualmente eficaz (Gerstner y col., 1989)**, quizá sea prudente prescribir un régimen de 3 días.** El tratamiento prolongado no parece reducir el riesgo de bacteriuria recurrente (Leveno y col., 1981). **Es importante hacer un nuevo urocultivo 1 a 2 días después de finalizado el tratamiento, para asegurarse de que la orina no muestra desarrollo.** Si hay desarrollo, se determinará si la causa de la bacteriuria es la falta de resolución del cuadro, una persistencia bacteriana o una reinfección. Cuando la infección no se ha resuelto, la selección apropiada de otro fármaco probablemente solucione el problema. Si se trata de una persistencia bacteriana o de una reinfección rápida, debe considerarse la supresión con antimicrobianos o la profilaxis de la infección (Pfau y Sacks, 1992) en el resto del embarazo. Las mujeres con pielonefritis grave que requieren hospitalización deben ser tratadas por vía parenteral hasta que estén afebriles y luego pasar a un régimen oral completando 14 días de tratamiento. TMP-SMX, ciprofloxacina, ofloxacina o ceftriaxona son habitualmente eficaces en la mayor parte de las pacientes con infecciones domiciliarias. En una sección anterior se han mencionado los agentes antimicrobianos y sus dosis para este tratamiento a largo plazo. Sin embargo, cuando se selecciona un agente profiláctico o supresor, deben considerarse las contraindicaciones impuestas por el embarazo.

Las mujeres embarazadas con pielonefritis clínica aguda deben ser hospitalizadas para su tratamiento con agentes parenterales (Angel y col., 1990). Se seleccionarán los fármacos con niveles adecuados en suero y orina y la menor toxicidad potencial materna y fetal. Más de del 95% de estas pacientes responderá dentro de las 24 horas a la ampicilina y un aminoglucósido (Cunningham y col., 1973) o a una cefalosporina (Sanchez-Ramos y col., 1995). Luego deben administrarse los agentes orales apropiados durante 14 días por lo menos (Faro y col., 1984). Las pacientes que no mejoran al cabo de 2 a 3 días de tratamiento antimicrobiano serán evaluadas en busca de complicaciones, como una obstrucción o un absceso perirrenal.

Debido a que en estas pacientes existe un riesgo aumentado de que se repita la pielonefritis durante el embarazo (Cunningham y col., 1973; Gilstrap y col., 1981), deben ser estrechamente monitoreadas en busca de bacteriuria recurrente o se les debe administrar profilaxis durante el resto de la gestación. Se ha informado la eficacia de la profilaxis poscoito con cefalexina o nitrofurantoína (Pfau y Sacks, 1992).

Embarazo en mujeres con insuficiencia renal

Con el manejo actual de las IU recurrentes, las infecciones por sí mismas no son una contraindicación del embarazo. En pacientes con insuficiencia renal, con IU o sin éstas, Davison y Lindheimer (1978) subrayan que la función renal debe evaluarse cuidadosamente tanto por la determinación de los niveles de creatinina en el suero como por el clearence de creatinina antes de aconsejar a una mujer concebir o continuar el embarazo. Aunque no se conoce demasiado acerca del resultado de embarazos con diferentes grados de insuficiencia renal, se sabe que el embarazo normal es raro si los niveles preconcepcionales de creatinina sérica exceden los 3 mg/dL (clearence de aproximadamente 30 mL/min).

Un análisis retrospectivo de 44 embarazos en mujeres con enfermedad renal preexistente proporciona algunas guías útiles respecto del grado de deterioro renal a partir del cual el embarazo se desaconseja (Bear, 1976). En este estudio, las pacientes fueron divididas en aquellas con enfermedad renal leve y niveles de creatinina sérica de menos de 1,5 mg/dL, y aquellas con enfermedad renal más severa y niveles de creatinina sérica mayores de 1,6 mg/dL. En las pacientes con enfermedad renal leve, 34 de 35 embarazos culminaron con el nacimiento de neonatos vivos normales, y aunque el nivel de creatinina en el suero permaneció estable durante la gestación (no disminuyó como es de esperar durante un embarazo normal), el embarazo pareció no tener efectos alejados sobre la función renal. A la inversa, el embarazo en 8 pacientes con niveles de creatinina en el suero mayores de 1,6 mg/dL fue complicado en todos los casos y las incidencias de prematurez, parto por cesárea, hipertensión y empeoramiento de la proteinuria y de la insuficiencia renal durante el embarazo fueron mayores; 4 de las 8 pacientes evolucionaron a insuficiencia renal grave o la muerte dentro de los 18 meses. Estos datos han llevado a Bear a recomendar que la concepción sea desaconsejada en las pacientes con menos del 50% de la función renal normal (niveles de creatinina en el suero > 1,7 mg/dL o clearence < de aproximadamente 50 mL/min).

INFECCIONES URINARIAS EN EL ANCIANO

Las IU en el anciano son un problema de salud importante y en aumento. Actualmente hay casi 35 millones de norteamericanos de más de 65 años de edad (Kaye, 1980). A medida que la esperanza de vida se eleva, el diagnóstico, el tratamiento, la morbilidad y la mortalidad de las IU en el anciano asumirán una importancia cada vez mayor.

Las causas de la mayor susceptibilidad a las IU en el anciano son múltiples e incluyen los cambios fisiológicos del envejecimiento, las anomalías urinarias adquiridas y la exposición más acentuada a factores de riesgo ambientales y terapéuticos. Los síntomas van desde la bacteriuria asintomática hasta la sepsis potencialmente fatal. En algunas poblaciones se ha informado una mortalidad más alta en el anciano bacteriúrico (Sourander y Kasanen, 1972; Dontas y col., 1981),

pero la explicación de esta observación no se ha aclarado, ni existen evidencias ciertas de que el tratamiento sea eficaz o modifique significativamente la evolución. Además, el tratamiento es complicado porque con frecuencia se encuentran patógenos raros, se requieren consideraciones especiales para la administración de antimicrobianos y los efectos adversos son frecuentes.

Epidemiología

La prevalencia de IU en el anciano es mucho más alta que en las poblaciones más jóvenes. **Por lo menos el 20% de las mujeres y el 10% de los hombres de más de 65 años tienen bacteriuria** (Boscia y Kaye, 1987). **En contraste con los adultos jóvenes, en quienes la bacteriuria es 30 veces más prevalente en las mujeres que en los hombres, la proporción de mujeres a hombres con bacteriuria disminuye progresivamente a una relación 2:1. Las estimaciones de bacteriuria asintomática entre mujeres ancianas que viven en institutos geriátricos varían de 17 a 55%, en comparación con el 15 a 31% para sus cohortes masculinas** (Nicolle, 1994). **La prevalencia de bacteriuria en los ancianos aumenta con la edad** (cuadro 14-22) (Sourander, 1966; Brocklehurst JL y col., 1968) **y las enfermedades coexistentes** (fig. 14-38). **Los factores de riesgo pueden ser varios.** En un estudio de 373 mujeres y 150 hombres de más de 68 años de edad, el 24% de los residentes en geriátricos funcionalmente deteriorados tenían bacteriuria, comparados con el 12% de los sujetos sanos que residían en su domicilio (Boscia y col., 1986).

Los estudios longitudinales han ayudado a dilucidar los aspectos dinámicos de la bacteriuria en el anciano y han establecido que el porcentaje acumulativo de sujetos por lo menos con un cultivo positivo aumenta en cada estudio, lo cual indica que la bacteriuria en el anciano es mucho más frecuente de lo que surge de un solo estudio (fig. 14-39). Solo existe un grupo muy pequeño de pacientes ancianos con bacteriuria persistente (Kaye, 1980). La mayoría de los pacientes tiene bacterias transitorias, y este hecho influye en el manejo de la bacteriuria asintomática en el anciano (Sourander y Kasanen, 1972; Boscia y col., 1986; Monane y col., 1995).

Cuadro 14-22. *Bacteriuria en dos estudios de población*

Edad (años)	*Hombres (%)*	*Mujeres (%)*
65-70	2-3	20-21
>80	21-22	23-50

Datos de Brocklehurst JC, Dillane JB, Griffiths L y col.: Prevalence and symptomatology of urinary infection in a aged population. Gerontol Clin 1968; 10:242-253; y Sourander LB: Urinary tract infections in the aged: An epidemiological study. Ann Med Intern Fenn 1966;55(Suppl 45):7-55.

Presentación clínica

La mayoría de los ancianos con bacteriuria no tiene ningún síntoma urinario (Wolfson y col., 1965; Walkey y col., 1967). Sin embargo, otros síntomas como letargo, confusión, la anorexia e incontinencia pueden ser causados por la bacteriuria y pueden hacer pasar por alto o demorar el diagnóstico y aumentar la morbilidad y la mortalidad. Incluso una IU grave puede no acompañarse de fiebre (Stark y Maki, 1984) ni de leucocitosis. **Por lo tanto, se justifica un alto índice de sospecha, particularmente cuando existen factores de riesgo (p. ej., un catéter uretral permanente).**

Los análisis de orina y los urocultivos solo son válidos si la orina ha sido obtenida sin contaminación. Si el análisis de un chorro medio de orina evacuada muestra células epiteliales, vaginales o del prepucio, debe sospecharse contaminación y obtenerse otra muestra por cateterización en las mujeres o después de retraer el prepucio e higienizar el glande del pene en los hombres.

La piuria aislada no es un buen factor predictivo de bacteriuria en esta población (Ouslander y col., 1996). Más del 60% de las mujeres con piuria de 10 leucocitos/mL o más detectada en muestras de chorro medio de orina emitida no tiene bacteriuria coexistente. **La ausencia de piuria, sin embargo, fue un buen factor de pre-**

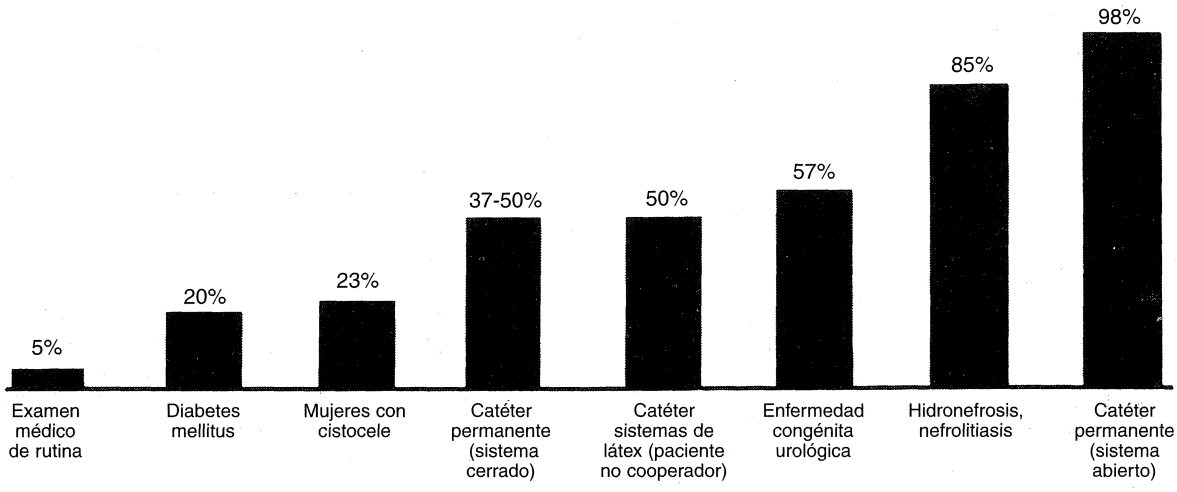


Fig. 14-38. Frecuencia de bacteriuria significativa en relación con la enfermedad subyacente. (Adaptado de Jackson GG, Arana-Sialer JA, Andersen BR,: Profiles of pyelonephritis. Arch Intern Med 1962;110:663-675.)

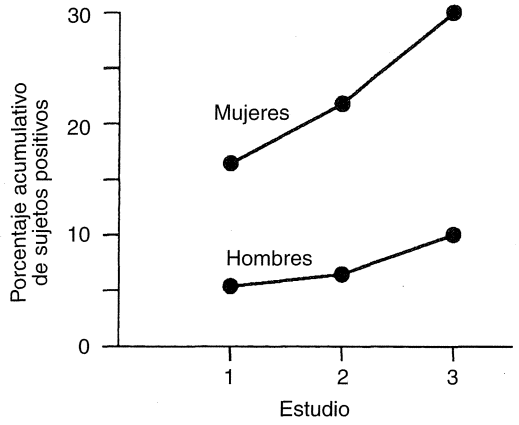


Fig. 14-39. Porcentaje acumulativo de pacientes por lo menos con un urocultivo positivo sobre tres estudios realizados a intervalos de 6 meses. (De Boscia JA, Kobasa WD, Knight RA, y col.: Epidemiology of bacteriuria in an elderly ambulatory population. Am J Med 1986;80:208.)

dicción de la ausencia de bacteriuria. El diagnóstico de IU se confirma por el urocultivo cuantitativo. Aunque 10^5 o más bacterias por mililitro constituyen el nivel tradicional significativo, los recuentos de 10^3 o más bacterias son clínicamente importantes en las muestras obtenidas cuidadosamente (Kunin, 1987).

Debido a que las alteraciones del aparato urinario frecuentemente predisponen o complican las IU en el anciano, debe realizarse una evaluación completa. Se identificarán disfunción renal, cálculos, hidronefrosis, retención urinaria, vejiga neurogénica y otras anomalías, mediante determinación de creatinina sérica, urografía excretora, ecografía, urodinamia o cistoscopia. El momento y la secuencia de estas pruebas se establecerán por el contexto clínico.

Bacteriología

Las características bacteriológicas de las IU en el anciano difieren de las del joven. *E. coli* causa solo el 75% de estas infecciones; también se encuentran frecuentemente *Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Serratia* y especies de *Pseudomonas* y enterococos (Walkey y col., 1967; Nicolle y col., 1983; Sant, 1987). La bacteriuria por gérmenes grampositivos es mucho más frecuente en los hombres ancianos que en las mujeres ancianas (Jackson GG y col., 1962). **El cambio en el patrón de uropatógenos, la frecuencia alta de infecciones polimicrobianas y la resistencia a antimicrobianos en las IU del anciano se deben principalmente a la institucionalización y hospitalización frecuentes, la cateterización y el uso de antimicrobianos en esta población (fig. 14-40).**

Fisiopatología

Los factores que contribuyen a las IU en el anciano son complejos y poco conocidos. Los múltiples cambios relacionados con la edad comprenden la declinación de la inmunidad mediada por células, las defensas de la vejiga alteradas por la uropatía obstructiva, la disfunción neurogénica, el aumento de la receptividad de las células uroepiteliales (Reid y col., 1984), el mayor riesgo de contaminación por la incontinencia fecal y urinaria y la instrumentación y cateterización de la uretra, y la disminución de los factores antibacterianos prostáticos y vaginales asociados con los cambios en el pH y los niveles de cinc y hormonas (Boscia y col., 1986).

Importancia

Las IU en los ancianos en presencia de anomalías estructurales subyacentes del aparato urinario o de cuadros sistémicos (p. ej., diabetes mellitus) son clínicamente importantes,pueden conducir a la insuficiencia renal y requieren tratamiento inmediato. Además, las IU causadas por bacterias degradadoras de la urea, como *Proteus* o especies de *Klebsiella*, que llevan a la formación de cálculos de infección, también pueden conducir a un daño renal severo.

La importancia de la bacteriuria asintomática no causada por bacterias degradadoras de la urea es mo-

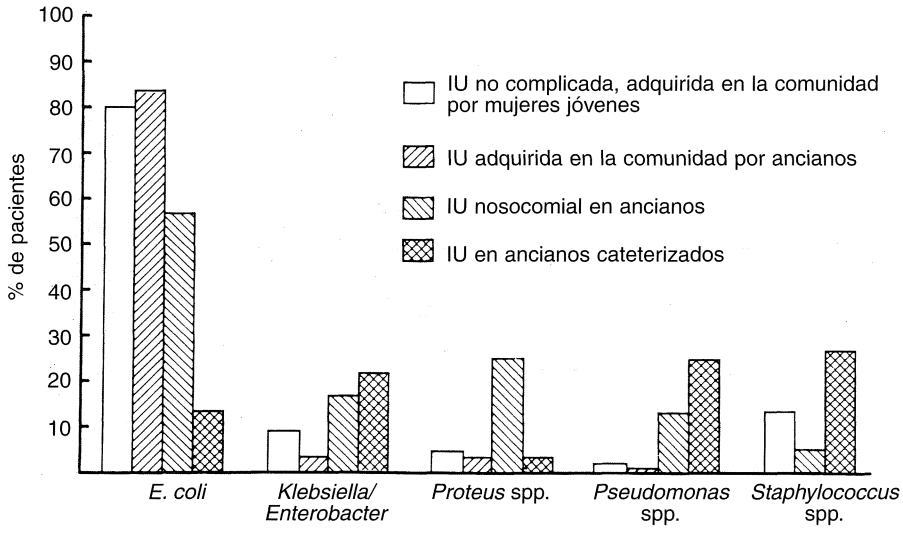


Fig. 14-40. Microbiología de las infecciones urinarias (IU). (Datos compilados de Stark RP, Maki DG: Bacteriuria in the catheterize patient. What quantitative level of bacteriuria is relevant? N Engl J Med 1984;311:560-564; Kunin CM: Detection, Profilaxis, and Management of Urinary Tract Infections, 4 ed. Filadelfia, Lea & Febiger, Pág. xiii; Nicolle LE, Bjornson J, Harding GKM: Bacteriuria in elderly institutionalized men. N Engl J Med 1983; 309:1420-1425; Krieger JN, Kaiser DL, Wenzel RP: Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients. J Infect Dis 1983; 148:57-62.)

tivo de discusiones. Algunos autores han informado función renal disminuida en asociación con la bacteriuria (Krieger y col., 1983). Otros estudios (Wolfson y col., 1965; Klarskov, 1976), sin embargo, no apoyan este concepto, y actualmente está bastante claro que la bacteriuria en ausencia de obstrucción rara vez o nunca progresa a la insuficiencia renal. La bacteriuria también se ha asociado con un aumento de la mortalidad (Sourander y Kasanen, 1972; Dontas y col., 1981; Gleckman R y col., 1982; Latham y col., 1985). Esta asociación puede ser el resultado de un efecto directo sobre la mortalidad de la bacteriuria en sí misma o de factores como el envejecimiento o las enfermedades subyacentes, que aumentan tanto la bacteriuria como la mortalidad. La distinción es importante, porque puede esperarse que el tratamiento reduzca la mortalidad únicamente si la bacteriuria es la causa directa (Dontas y col., 1968).

Los estudios que han encontrado una mortalidad significativamente aumentada entre las personas con bacteriuria examinaron poblaciones heterogéneas en cuanto a la edad y a las enfermedades subyacentes (Dontas y col., 1981; Latham y col., 1985). Una diferencia de edad de solo 2 años aumenta la mortalidad en un 20% (Dontas y col., 1968). Por consiguiente, en los estudios mencionados (Dontas y col., 1968) y en otros (Abrutyn y col., 1994) no queda claro cuánto de la asociación observada entre bacteriuria y mortalidad se debió a las diferencias de edad entre los grupos bacteriúricos y abacteriúricos. En un estudio de bacteriuria y mortalidad realizado en una población homogénea de 70 años de edad, la asociación entre bacteriuria y mortalidad fue más débil y no se relacionó con enfermedades fatales atribuibles a la bacteriuria (Dontas y col., 1968). Además, cuando Nicolle y col. (1983) intentaron estimar la contribución de la bacteriuria a la mortalidad tratando a los hombres ancianos, el tratamiento no produjo intervalos prolongados sin bacteriuria y no tuvo efecto sobre la mortalidad. En cambio, aumentaron los efectos adversos (Nicolle y col., 1987).

Es posible que la bacteriuria conduzca a una bacteriemia o acelere una enfermedad renal preexistente, o que la enfermedad renal previa facilite las IU superiores, pero se necesitan estudios adicionales para probar tales hipótesis. El tratamiento de la bacteriuria asintomática para mejorar la incontinencia no ha sido justificado (Baldassarre y Kaye, 1991). La sepsis y sus secuelas (síndrome de sepsis y shock séptico) son cada vez más frecuentes en el anciano. Esto se debe en parte al uso de catéteres (Kunin y col., 1992) y otros equipos invasivos, a la implantación de dispositivos protésicos y a la administración de quimioterapia a pacientes con cáncer o de corticosteroides a otros pacientes inmunosuprimidos con trasplantes de órganos o enfermedades inflamatorias. Además, la atención médica moderna ha redundado en una supervivencia más larga de los ancianos y los pacientes con trastornos metabólicos, neoplásicos o por inmunodeficiencia, que tienen mayor riesgo de infección.

Manejo

La población de ancianos es más susceptible que la de pacientes jóvenes a los efectos tóxicos y adversos de los agentes antimicrobianos (Grieco, 1980; Carty y col., 1981; Boscia y col., 1986) porque el metabolismo y la excreción de esos agentes pueden estar alterados, y el aumento de los niveles séricos puede deteriorar aún más la función renal. Puede haber interacciones con otras medicaciones, y el margen de seguridad entre las dosis terapéuticas y las tóxicas se reduce significativamente. Por lo tanto, los antimicrobianos deben ser usados con prudencia y las dosis y las concentraciones exigen un monitoreo cuidadoso.

No existe ninguna duda acerca de que las IU sintomáticas deben ser tratadas. Sin embargo, la mayoría de los ancianos tienen una bacteriuria asintomática y la utilidad del tratamiento antimicrobiano en esta población es discutible. Boscia y col. (1987) demostraron que en las mujeres ancianas no hospitalizadas un curso corto de tratamiento antimicrobiano es eficaz y puede eliminar la bacteriuria durante 6 meses en las dos terceras partes de los casos. A la inversa, Nicolle y col. (1987) asignaron al azar mujeres ancianas *institucionalizadas* para recibir tratamiento o ningún tratamiento y no demostraron ninguna diferencia en el aparato genitourinario relacionada con la morbilidad o la mortalidad. A pesar de la disminución de la prevalencia de bacteriuria, no se identificó ningún beneficio a corto plazo y se observaron algunos efectos contraproducentes con el tratamiento. Abrutyn y col. (1994) estudiaron la bacteriuria asintomática en mujeres ancianas ambulatorias y encontraron que no era un factor de riesgo independiente para la mortalidad y su tratamiento no disminuyó la tasa de mortalidad. **Mientras no se determine que la eliminación de la bacteriuria asintomática es costo-efectiva y disminuye los riesgos y la morbilidad o alarga la supervivencia, su tratamiento en ausencia de obstrucción no parece estar justificado.**

INFECCIONES URINARIAS EN LOS PACIENTES CON LESIONES DE LA MÉDULA ESPINAL

Los pacientes con lesiones de la médula espinal tienen problemas peculiares que influye sobre el riesgo, el diagnóstico y el manejo de las IU, todas las cuales son consideradas complicadas.

Epidemiología

Las IU se encuentran entre las complicaciones urológicas más frecuentes de una lesión de la médula espinal. Se ha estimado que aproximadamente el 33% de los pacientes con una lesión medular tiene bacteriuria en algún momento (Stover y col., 1989) y que, por último, casi todos serán bacteriúricos y muchos sufrirán morbilidad y mortalidad importantes. Un estudio prospectivo de pacientes bajo cateterización intermitente o colector de látex informó una incidencia de bacteriuria significativa de 18 episodios por persona y por año y una incidencia anual de IU febriles de 1,8 por persona y por año (Waites y col., 1993). Además, la IU es la causa más frecuente de fiebre en el paciente con una lesión de la médula

espinal (Beraldo y col., 1993). **El 1992 National Institute on Disability and Rehabilitation Research Consensus Conference (1993) examinó los problemas que suscitan las IU en los pacientes con lesión de la médula espinal. Entre los factores de riesgo identificados se encuentran la sobredistensión de la vejiga, la elevación de la presión intravesical, el mayor riesgo de obstrucción urinaria, el reflujo vesicoureteral, las dificultades para la evacuación, la instrumentación y la mayor incidencia de cálculos. Otros factores que han sido implicados son la menor ingesta de líquidos, la higiene inadecuada, la colonización perineal, las úlceras de decúbito y otras evidencias de traumatismo tisular local y la disminución de las defensas del huésped asociada con la enfermedad crónica** (Waites y col., 1993; Gilmore y col., 1992).

Patogenia

El método de manejo de la vejiga tiene un gran impacto sobre las IU. El National Institute on Disability and Rehabilitation Research Consensus Conference (1993) indicó que los catéteres permanentes tenían más probabilidades de producir una IU y que la inmensa mayoría de los pacientes con un catéter permanente colocado durante 30 días eran bacteriúricos. Los catéteres suprapúbicos y los catéteres uretrales permanentes presentan a la larga una tasa de infección equivalente (Tambyah y Maki, 2000; Kunin y col., 1987). Sin embargo, el inicio de la bacteriuria puede demorarse usando un catéter suprapúbico en lugar de una catéter uretral. Durante un período de 2 años, se evaluaron 170 pacientes con lesión de la médula espinal en lo que respecta al tipo de drenaje urinario y las infecciones (Warren y col., 1982b). En pacientes con catéteres uretrales permanentes todos los urocultivos eran positivos. El valor correspondiente para el grupo con catéter suprapúbico fue del 44%. Los sistemas de drenaje con condón también se asocian con una incidencia de bacteriuria del 63% (Dukes, 1928) a casi el 100% (Pyrah y col., 1955).

Desde su introducción por Lapides y col. (1972), la cateterización intermitente (CIC) limpia (pero no estéril) ha ganado aceptación general para el manejo de pacientes con lesión de la médula espinal (National Institute on Disability and Rehabilitation Research,1993). **Aunque nunca se comparó rigurosamente con la cateterización uretral permanente, la CIC ha demostrado disminuir las complicaciones de las vías urinarias inferiores al mantener presiones intravesicales bajas y reducir la incidencia de cálculos** (Stover y col., 1989). La CIC también parece disminuir las complicaciones asociadas con el catéter permanente; las IU, la fiebre, la bacteriemia y las infecciones locales, como la epididimitis y la prostatitis. Weld y Dmochowski (2000) siguieron 316 pacientes afectadas de lesiones de la médula espinal con diferentes manejos de la vejiga durante un promedio de 18,3 años y registraron todas las complicaciones. El grupo con CIC tuvo una tasa de complicaciones menor, estadísticamente significativa, respecto del grupo con cateterización uretral, y no evidenció una tasa de complicaciones significativamente superior a la de todos los otros métodos de manejo, para cada tipo de complicación estudiada. Existe coincidencia, por lo tanto, en que la CIC representa el riesgo más bajo de complicaciones importantes del aparato urinario a largo plazo en los pacientes con lesión de la médula espinal (Stamm, 1975).

Hay datos contradictorios acerca del valor de los métodos de CIC estéril y no estéril. Algunos estudios han informado una incidencia inferior de infección en los pacientes tratados con las técnicas estériles (Foley, 1929; Shapiro y col., 1984), en tanto que otros no (Pyrah y col., 1955; Nyren y col., 1981). Bennett y col. (1997) comunicaron un método estéril de CIC que usa una punta introductora para evitar la primera porción (1,5 cm) de la uretra distal y mostraron una disminución importante en las IU con su uso. Se han utilizado diferentes tipos de catéteres para la CIC. Los catéteres de fricción baja podrían ser menos traumáticos para la uretra (Casewell y Phillips, 1977; Garibaldi y col., 1980), pero su impacto sobre la bacteriuria y las IU tiene que ser estudiado.

Presentación clínica

La mayoría de los pacientes bacteriúricos con lesión de la médula espinal son asintomáticos. Debido a la pérdida de sensibilidad, no experimentan habitualmente frecuencia, urgencia ni disuria. Más a menudo, se quejan de dolor de espalda, lumbar o de molestias abdominales, de pérdidas entre las cateterizaciones, de aumento de la espasticidad, malestar general, letargo y/o orina turbia y maloliente. La IU es la causa más frecuente de fiebre en estos pacientes (Beraldo y col., 1993). La fiebre también puede indicar disreflexia autónoma.

Bacteriología y hallazgos de laboratorio

El análisis de orina mostrará bacteriuria y piuria. La piuria no es diagnóstica de infección, porque puede provenir de los efectos irritativos del catéter. El National Institute on Disability and Rehabilitation Research Consensus Conference (1993) recomendó los criterios siguientes para el diagnóstico de bacteriuria significativa en los pacientes con lesión de la médula espinal. Cualquier bacteria detectable en un catéter permanente o suprapúbico por aspiración se considera significativa, porque la inmensa mayoría de los pacientes con un catéter permanente y bacteriuria leve mostraron un aumento a más de 10^5 ufc/mL dentro de un período corto (Cárdenas y Hooten, 1995). Para los pacientes en CIC, 10^2 ufc/mL o más se consideran significativas. En los varones sin catéter, una muestra limpia evacuada con 10^4 ufc/mL o más se considera significativa.

La bacteriuria en los pacientes con lesión de la médula espinal difiere de la de los pacientes con la médula espinal indemne en su etiología, complejidad y sensibilidad a antimicrobianos y está influida por el tipo y la duración de la cateterización. *E. coli* se aísla aproximadamente en el 20% de los pacientes. Los enterococos, *P. mirabilis* y *Pseudomonas* son más frecuentes entre los pacientes con lesión de la médula espinal que en los pacientes con médula espinal indemne. Otros microorganismos frecuentes son especies de *Klebsiella*, especies de

Serratia, *Staphylococcus* y especies de *Candida*. La mayoría de las bacteriurias en la cateterización a corto plazo son causadas por un solo microorganismo, en tanto que los pacientes cateterizados durante más de un mes habitualmente muestran una flora polimicrobiana, con una amplia gama de especies bacterianas gramnegativas y grampositivas (Edwards y col., 1983). Estas muestras normalmente tienen dos a cuatro especies bacterianas, cada uno de ellas en concentraciones de 10^5 ufc/mL o más (Monson y Kunin, 1974; Nickel y col., 1987). En algunos casos pueden hallarse seis a ocho especies en esa concentración (Monson y Kunin, 1974). Este fenómeno es debido a una incidencia de nuevos episodios de bacteriuria aproximadamente cada 2 semanas y a la capacidad de las cepas de persistir durante semanas y meses en el aparato urinario cateterizado (Edwards y col., 1983; Gabriel y col., 1996). Dos de las especies más persistentes son *E. coli* y *Providencia stuartii*. Ésta raramente se encuentra fuera del aparato urinario cateterizado durante períodos prolongados y puede tener al propio catéter como nicho (Hockstra, 1999; Liedberg y Lundeberg, 1990).

Manejo

Debido a la flora diversa y a la alta probabilidad de resistencia bacteriana, debe obtenerse un urocultivo antes de comenzar el tratamiento empírico. En los pacientes afebriles, una fluoroquinolona oral es el agente de elección (Cárdenas y Hooton, 1995). No se recomiendan los β-lactámicos, la TMP-SMX ni la nitrofurantoína por la alta prevalencia de resistencia bacteriana a estos fármacos. Los catéteres permanentes deben cambiarse para asegurar el drenaje máximo y eliminar los focos bacterianos presentes en las incrustaciones del catéter. Los pacientes con lesión de la médula espinal aquejados de fiebre o escalofríos habitualmente son internados y tratados con un aminoglucósido parenteral y una penicilina o una cefalosporina de tercera generación (Cardenas y Hooton, 1995).

Si no hay mejoría clínica dentro de las 24 a 48 horas, debe realizarse un nuevo cultivo y la corrección del tratamiento antimicrobiano de acuerdo con el cultivo y la sensibilidad iniciales. Se deben efectuar estudios por imágenes para descartar una obstrucción, cálculos y abscesos. La duración del tratamiento no está establecida, pero se recomiendan 4 a 5 días para el paciente ligeramente sintomático y 10 a 14 días para los pacientes más enfermos (Cardenas y Hooton, 1995). Los cultivos postratamiento no suelen ser necesarios, porque la recolonización asintomática es frecuente y no es clínicamente importante. Sin embargo, si se identifica una bacteria degradadora de urea, debe obtenerse un urocultivo de seguimiento para obtener su erradicación. En los pacientes con lesión de la médula espinal y IU sintomáticas recurrentes se deben llevar a cabo estudios por imágenes del aparato urinario y pruebas urodinámicas, y se procederá a una revisión de su programa de manejo de la vejiga, prestando particular atención al drenaje con catéter, a las técnicas de cateterización intermitentes y a la frecuencia de cateterización intermitente o al esquema de micción (Cárdenas y Hooton, 1995).

Las IU recurrentes pueden asociarse con presiones de almacenamiento altas y la intervención para disminuirlas puede reducir la incidencia de IU sintomáticas. La evidencia proveniente de los estudios realizados en pacientes con lesión de la médula espinal sugiere que la cateterización de la vejiga durante más de 10 años se asocia con un riesgo mayor de carcinoma de vejiga. West y col. (1999) examinaron dos bases de datos con más de 33.000 pacientes afectados de una lesión de la médula espinal e identificaron 130 pacientes con cáncer de vejiga (0,4%) durante un período de 5 años. Se han propuesto algunos factores de riesgo para el cáncer de vejiga. Vereczky y col. (Weyrauch y Bassett, 1951) analizaron diferentes factores de riesgo sobre la base de la evaluación final de 153 pacientes con lesión de la médula espinal, 7 de los cuales se diagnosticaron con un cáncer de vejiga. De un total de 31 posibles factores predictivos, solo la duración de la cateterización era importante. La infección y la inflamación crónicas de la mucosa de la vejiga podrían ser el estímulo carcinogénico en estos pacientes (Pyrah y col., 1955). También se ha implicado a las nitrosaminas producidas en la orina infectada (Najenson y col., 1969).

OTRAS INFECCIONES

Gangrena de Fournier

La gangrena de Fournier es una forma de fascitis necrosante que se produce en los genitales masculinos. También se conoce como gangrena idiopática del escroto, gangrena escrotal estreptocócica, flemón perineal y gangrena espontánea fulminante del escroto (Fournier, 1883, 1884). Como lo informaron originalmente Baurienne en 1764 y Fournier en 1883, se caracteriza por el inicio abrupto de una gangrena genital rápidamente fulminante de origen idiopático en pacientes jóvenes previamente sanos, que produce destrucción gangrenosa de los genitales. La enfermedad difiere en la actualidad de estas descripciones en el sentido de que tiene lugar en un rango de edades más amplio e incluye a pacientes ancianos (Bejanga, 1979; Wolach y col., 1989), sigue un curso más indolente, tiene un comienzo menos abrupto y aproximadamente en el 95% de los casos se puede identificar una fuente (Macrea, 1945; Burpee y Edwards, 1972; Keamey y Carling, 1983; Jamieson y col., 1984; Spimak y col., 1984).

La infección se origina casi siempre en la piel, la uretra o la región rectal. La asociación entre la obstrucción uretral asociada con estenosis y extravasación y la instrumentación está bien documentada. **Los factores predisponentes son la diabetes mellitus, los traumatismos locales, la parafimosis, la extravasación periuretral de orina, las infecciones perirrectales o perianales y las operaciones como la circuncisión o la herniorrafia.** En los casos que se originan en los genitales, las bacterias infectantes probablemente atraviesan la fascia de Buck del pene y se diseminan a lo largo de la fascia del dartos del escroto y el pene, de la fascia de Colles del periné y de la fascia de Scarpa de la pared abdominal anterior. En vista del típico olor fétido asociado con este cuadro, es

probable que las bacterias anaerobias tengan un papel importante. **Los cultivos de la herida generalmente muestran microorganismos múltiples, lo cual implica una sinergia anaerobios-aerobios** (Meleney, 1933; Miller JD, 1983; Cohen, 1986). Se han obtenido de las lesiones cultivos mixtos que contienen microorganismos facultativos (*E. coli*, *Klebsiella*, enterococos) junto con anaerobios (*Bacteroides, Fusobacterium, Clostridium*, estreptococos microaerófilos).

Presentación clínica

Los pacientes frecuentemente tienen una historia de reciente traumatismo perineal reciente, de instrumentación, de estenosis uretral asociada con una enfermedad de transmisión sexual o una fístula uretrocutánea. El dolor, la hemorragia rectal y el antecedente de fisuras anales sugiere una fuente de infección rectal. Las fuentes dérmicas son sugeridas por la historia de infecciones agudas y crónicas del escroto y de hidradenitis supurada recurrente diseminada o balanitis.

La infección normalmente se inicia como una celulitis adyacente a la puerta de entrada. Al comienzo la zona afectada está edematosa, eritematosa y sensible a la palpación a medida que la infección empieza a comprometer la fascia profunda. El dolor es intenso y la fiebre y la toxicidad sistémica son marcadas (Paty y Smith, 1992). El edema y la crepitación del escroto aumentan rápidamente y aparecen zonas de color purpúra oscuro que progresan a la gangrena extensa. Si la pared abdominal es afectada en un paciente obeso con diabetes, el proceso puede diseminarse muy rápidamente. Los síntomas genitourinarios específicos asociados con el cuadro son disuria, exudado uretral y obstrucción de la micción. Las alteraciones mentales, la taquipnea, la taquicardia y la temperatura superior a 38,3°C o menor de 35,5°C indican una sepsis por gramnegativos.

Estudios de laboratorio

Hay anemia secundaria a la disminución de la masa de eritrocitos funcionante causada por la trombosis y la equimosis unida a la disminución de la producción consecutiva a la sepsis (Miller JD, 1983). Los niveles elevados de creatinina sérica, la hiponatremia y la hipocalcemia son frecuentes. Se cree que la hipocalcemia es producida por las lipasas bacterianas que destruyen a los triglicéridos y liberan ácidos grasos que quelan el calcio en su forma ionizada.

Pruebas diagnósticas

Como la crepitación es a menudo un hallazgo temprano, la radiografía simple de abdomen puede ser útil para identificar la presencia del aire. La ecografía escrotal también es de valor con este objeto. La biopsia de la base de una úlcera revela la epidermis superficialmente intacta, necrosis dérmica y trombosis vascular e invasión de leucocitos polimorfonucleares con necrosis tisular subaguda. Stamenkovic y Lew (1984) observaron que el uso de cortes por congelación dentro de las 21 horas posteriores al inicio de los síntomas podía confirmar el diagnóstico antes y llevar a la institución temprana del tratamiento apropiado.

Manejo

El diagnóstico inmediato es crítico a causa de la rapidez con la cual puede progresar el cuadro. La diferenciación clínica entre una fascitis necrosante y celulitis puede ser difícil, porque los signos iniciales, como el dolor, el edema y el eritema, no son distintivos. **Sin embargo, la toxicidad sistémica fuera de proporción con los hallazgos locales debe alertar al médico. Está indicada la hidratación intravenosa y un tratamiento con antibióticos como preparación para el desbridamiento quirúrgico.** Los regímenes antibióticos incluyen combinaciones de ampicilina más sulbactam o una cefalosporina de tercera generación parenteral, como ceftriaxona, gentamicina y clindamicina. Si no hay ninguna respuesta a la clindamicina, puede usarse cloranfenicol.

El desbridamiento inmediato es esencial. En el paciente en el que el diagnóstico es claramente sospechoso por las características clínicas (dolor intenso con zonas irregulares de hipoestesia de la superficie o crepitación, o bullas y necrosis de la piel), está indicada la intervención quirúrgica directa. Debe hacerse una incisión extensa a través de la piel y tejidos subcutáneos, yendo más allá de las zonas comprometidas, hasta que se encuentre fascia normal. La grasa y la fascia necróticas deben resecarse y la herida se debe dejar abierta. Está indicado un segundo procedimiento 24 a 48 horas después si existe cualquier duda acerca de la suficiencia del desbridamiento inicial. La orquiectomía casi nunca es necesaria, porque los testículos tienen irrigación independiente de la circulación comprometido de la fascia y la piel del escroto. Debe hacerse una derivación suprapúbica en los casos en que se sospecha un traumatismo uretral o extravasación. Se procederá a la colostomía si hay perforación colónica o rectal. El tratamiento con oxígeno hiperbárico ha sido promisorio, pues reduce la hospitalización, acelera la cicatrización de la herida y disminuye la diseminación gangrenosa cuando se usa junto con el desbridamiento y los antibióticos (Paty y Smith, 1992). Una vez que la cicatrización de la herida se ha completado, la reconstrucción, utilizando, por ejemplo, colgajos miocutáneos, mejora los resultados estéticos.

Resultados

La tasa de mortalidad es en promedio del 20% (Cohen, 1986; Baskin y col., 1990; Clayton y col., 1990) pero varía del 7 al 75%. **Las tasas de mortalidad más altas se encuentran en los diabéticos, los alcohólicos y los pacientes con fuentes colorrectales de infección, que a menudo tienen una presentación menos típica, un retraso mayor en el diagnóstico y una diseminación más amplia.** Independientemente de la presentación, la gangrena de Fournier es una verdadera emergencia urológica, que exige el reconocimiento temprano, el tratamiento enérgico con antibióticos y el desbridamiento quirúrgico para reducir la morbilidad y la mortalidad.

Absceso periuretral

El absceso periuretral es una infección potencialmente fatal de la uretra masculina y los tejidos periuretrales. Al comienzo, la zona comprometida puede ser pequeña y quedar localizada por la fascia de Buck. Sin embargo, cuando la fascia de Buck es atravesada, puede haber necrosis extensa del tejido subcutáneo y la fascia. La fascitis puede diseminarse hasta las nalgas hacia atrás y hasta la clavícula hacia arriba. El diagnóstico y el tratamiento rápidos son esenciales para reducir la morbilidad y la alta mortalidad históricamente asociada con la afección.

Fisiopatología

El absceso periuretral es con frecuencia secuela de una gonorrea, una estenosis uretral o una cateterización. La instrumentación frecuente también se asocia con la formación de abscesos periuretrales. La fuente del microorganismo infectante es la orina. Los bacilos gramnegativos, los enterococos y los anaerobios son los que se identifican más a menudo. La presencia de microorganismos múltiples es común. Los anaerobios, residentes normales de la uretra masculina, también se encuentran frecuentemente en los cultivos de la herida.

Presentación clínica

Los signos y síntomas de presentación son el edema escrotal en el 94% de los pacientes, la fiebre (70%), la retención urinaria aguda (19%), el absceso espontáneo de drenaje (11%) y la disuria o el exudado uretral (5 a 8%) (Walther y col., 1987). El intervalo promedio entre los síntomas iniciales y la presentación es de 21 días. El análisis de la primera porción de la micción muestra piuria y bacteriuria.

Manejo

El tratamiento consiste en el drenaje urinario suprapúbico inmediato y el desbridamiento extenso. El tratamiento antimicrobiano con un aminoglucósido y una cefalosporina es habitualmente adecuado para la cobertura empírica. El tratamiento antimicrobiano más selectivo puede instituirse cuando estén disponibles las pruebas de sensibilidad de los gérmenes a los agentes antimicrobianos. La uretrostomía perineal o la derivación suprapúbica crónica ha sido a veces útil para prevenir las recidivas y debe ser considerada en los pacientes con estenosis difusa. **La presencia de un tumor maligno es rara, pero la biopsia reviste importancia.**

BIBLIOGRAFÍA

Abrabomwicz M: Prevention of bacterial endocarditis. Med Lett Drugs Ther 1984;26:3.

Abrutyn E, Mossey J, Berlin JA, et al: Does asymptomatic bacteriuria predict mortality and does antimicrobial treatment reduce mortality in elderly ambulatory women? Ann Intern Med 1994;120:827.

Acar JF, Francoual S: The clinical problems of bacterial resistance to the new quinolones. J Antimicrob Chemother 1990;26(Suppl B):207.

Achtman M, Mercer A, Kusecek B, et al: Six widespread bacterial clones among *Escherichia coli* K1 isolates. Infect Immun 1983;39:315.

Ahlering TE, Boyd SD, Hamilton CL, et al: Emphysematous pyelonephritis: a 5-year experience with 13 patients. J Urol 1985;134: 1086.

Akerlund AS: Urinary antibodies to *Escherichia coli* bacteria in childhood urinary tract infections. Technical Report. Goteborg, Sweden, University of Goteborg, 1978.

Alexander HR, Doherty GM, Buresh CM, et al: A recombinant human receptor antagonist to interleukin I improved survival after lethal endotoxemia in mice. J Exp Med 1991;173:1029.

Alwall N: Screening for urinary tract infection in non-pregnant women. Kidney Int Suppl 1975;4:S107.

Amoxicillin-clavulanic acid. Med Lett Drugs Ther 1984;26:99.

Anderson KA, McAninch JW: Renal abscesses: Classification and review of 40 cases. Urology 1980;16:333.

Anderson RU: Prophylaxis of bacteriuria during intermittent catheterization of the acute neurogenic bladder. J Urol 1980;123:364.

Angel IL, O'Brien WF, Finan MA, et al: Acute pyelonephritis in pregnancy: A prospective study of oral versus intravenous antibiotic therapy. Obstet Gynecol 1990;76:28.

Anhalt MA, Cawood CD, Scott R Jr: Xanthogranulomatous pyelonephritis: A comprehensive review with report of 4 additional cases. J Urol 1971;105:10.

Aoki S, Imamura S, Aoki M, et al: "Abacterial" and bacterial pyelonephritis. Immunofluorescent localization of bacterial antigen. N Engl J Med 1969;281:1375.

Aronson M, Medalia O, Schori L, et al: Prevention of colonization of the urinary tract of mice with *Escherichia coli* by blocking of bacterial adherence with methyl α-D-cr-mannopyranoside. J Infect Dis 1979; 139: 329.

Ashby EC, Rees M, Dowding CH: Prophylaxis against systemic infection after transrectal biopsy for suspected prostatic carcinoma. BMJ 1978;2:1263.

Asscher AW, Chick S, Radford N, et al: Natural history of asymptomatic bactenuria (ASB) in non-pregnant women. In Brumfitt W, Asscher AW (eds): Urinary Tract Infection. London, Oxford University Press, 1973, p 51.

Asscher AW, Sussman M, Waters WE, et al: Asymptomatic significant bacteriuria in the non-pregnant woman. II: Response to treatment and follow-up. BMI 1969a;1:804.

Asscher AW, Sussman M, Waters WE, et al: The clinical significance of asymptomatic bacteriuria in the nonpregnant woman. J Infect Dis 1969b:120:17.

Baga M, Normark S, Hardy J, et al: Nucleotide sequence of the PapA gene encoding the PapA pilus subunit of human uropathogenic *Escherichia coli*. J Bacteriol 1984;157:330.

Baijal SS, Basarge N, Srinadh ES, et al: Percutaneous management of renal hydatidosis: A minimally invasive therapeuflc option. J Urol 1995;15: 1199.

Bailey RR: Single Dose Therapy of Urinary Tract Infections. Sydney, Australia. AIDS Health Science, 1983, pp 1-125.

Bailey RR, Little PJ, Rolleston GL: Renal damage after acute pyelonephritis. BMI 1969;1:550.

Bailey RR, Roberts AP, Gower PE, de Wardener HE: Prevention of urinary tract infection in women. N Engl J Med 1974;291:1112.

Baldassarre JS, Kaye D: Special problems of urinary tract infections in the elderly. Med Clin North Am 1991;75:375.

Ballesteros JJ, Faus R, Gironella J: Preoperative diagnosis of renal xanthogranulomatosis by serial urine cytology: Preliminary report. J Urol 1980; 124:9.

Barth KH, Lightman NI, Ridolfi RL, et al: Acute pyelonephritis simulating poorly vascularized renal neoplasm, non-specificity of angiographic criteria. J Urol 1976;116:650.

Bartlett JG. Gorbach SL: Anaerobic bacteria in suppurative infections of the male genitourinary system. J Urol 1981;125:376.

Baskin LS, Carroll PR, Cattolica EV, et al: Necrotizing soft tissue infections of the perineum and genialia: Bacteriology, treatment, and risk assessment. Br J Urol 1990;65:524.

Baumgarten DA, Baumgarten BR. Imaging and radiologic management off upper urinary tract infections. Uroradiology 1997;24:545.

Baurienne H: Sur une plaie contuse qui s'est terminée par la sphacale de le scrotum. J Med Chir Pharm 1764;20:251.

Bear RA: Pregnancy in patients with renal disease: A study of 44 cases. Obstet Gynecol 1976;48:13.

Bejanga BE: Fournier's gangrene. Br J Urol 1979;51:312.

Bennett CJ, Young MN, Razi SS, et al: The effect of urethral introducer

tip catheters on the incidence of urinary tract infection outcomes in spinal cord injured patients. J Urol 1997;B58:519.
Beraldo PSS, Neves EGC, Alves CMF, et al: Pyrexia in hospitalized spinal cord injury patients. Paraplegia 1993::11:186.
Beringer PM, Wong-Beringer A, Rho JP: Economic aspects of antibacterial adverse effects. Pharmacoeconomics 1998;13:35.
Best CD, Terris MK, Tacker JR, Reese JH: Clinical and radiological findings in patients with gas forming renal abscess treated conservatively. J Urol 1999; 162: 1273.
Biello DR, Levitt RG, Melson GL,: The roles of gallium-67 scintigraphy, ultrasonography, and computed tomography in the detection of abdominal abscesses. Semin Nucl Med 1979;9:58.
Bilges H, Brod J, Christ M, et al: Diagnosis of renal and urinary tract infection by recent techniques. Contrib Nephrol 1979;16:27.
Bille J, Glauser MP: Protection against chronic pyelonephritis in rats by suppression of acute suppuration: Effect of colchicine and neutropenia. J Infect Dis 1982;146:220.
Bloom S, Gonick P: Urine sterilization in catheter drainage bottles. Invest Urol 1969;6:527.
Blum RN, Wright RA: Detection of pyuria and bacteriuria in symptomatic ambulatory women. J Gen Intern Med 1992;7:140.
Bone RC: Sepsis, the sepsis syndrome. multi-organ failure: A plea for comparable definitions. (Editorial.) Ann Intern Med 1991a;114:332.
Bone RC: The pathogenesis of sepsis. Ann Intern Med 1991b;115:457.
Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al: Sepsis syndrome: A valid clinical entity. Crit Care Med 1989;17;389.
Boscia JA, Kaye D: Asymptomatic bacteriuria in the elderly. Infect Dis Clin North Am 1987;1:893.
Boscia JA, Kobasa WD, Knight RA, et al: Epidemiology of bacteriuria in an elderly ambulatory population. Am J Med 1986;80:208.
Boscia JA, Kobasa WD, Knight RA, et al: Therapy vs no therapy for bacteriuria in elderly ambulatory nonhospitalized women. JAMA 1987; 257: 1067.
Bowers JH, Cathey WJ: Malakoplakia of the kidney with renal failure. Am J Clin Pathol 1971;55:765.
Braude AI: Current concepts of pyelonephritis. Medicine 1973;52:257.
Brehmer B, Madsen PO: Route and prophylaxis of ascending bladder infection in male patients with indwelling catheters. J Urol 1972;108:719.
Brenbridge AN, Buschi AJ, Cochrane JA, et al: Renal emphysema of the transplanted kidney: Sonographic appearance. AJR Am J Roentgenol 1979; 132:656.
Brinton CC Jr: Non-flagellar appendages of bacteria. Nature 1959;183: 782.
Brinton CC Jr: The structure, function, synthesis, and genetic control of bacterial pili and a molecular model for DNA and RNA transport in gram-negative bacteria. Trans N Y Acad Sci 1965;27:1003.
Brocklehurst JC, Bee P, Jones D, Palmer MK: Bacteriuria in geriatric hospital patients, its correlates and management. Age Ageing 1977; 62:240.
Brocklehurst JL, Dillane JB, Griffiths LL, et al: Prevalence and symptomatology of urinary infection in an aged population. Gerontol Clin 1968; 10:242.
Bromberg K, Gleich S, Ginsberg MB: *Clostridia* in urinary tract infections. South Med J 1982;75:1298.
Brooker WJ, Aufderheide AC: Genitourinary tract infections due to atypical mycobacteria. J Urol 1980;124:242.
Brooks SID, Lyons JM, Braude AI: Immunization against retrograde pyelonephritis. III: Vaccination against chronic pyelonephritis due to *Escherichia coli*. J Infect Dis 1977;136:633.
Brumfit W, Cooper J, Hamilton-Miller JMT: Prevention of recurrent urinary tract infections in women: A comparative trial between nitrofurantoin and methenamine hippurate. J Urol 1981;126:71.
Brumfitt W, Hamilton-Miller JMT, Gargon RA, et al: Long-term prophylaxis of urinary infections in women: Comparative trial of trimethoprim, methenamine hippurate, and topical povidone-iodine. J Urol 1983;130:1110.
Brumfitt W, Pursell R: Trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of bacteriuria in women. J Infect Dis 1973;128:S657.
Brumfitt W, Smith GW, Hamilton-Miller JMT, Gargon RA: A clinical comparison between Macrodantin and trimethoprim for prophylaxis in women with recurrent urinary infection. J Antimicrob Agents Chemother 1985; 16: 111.
Buckley RJ, Smith S, Herschom S, et al: Echinococcal disease of the kidney presenting as a renal filling defect. J Urol 1985;133:660.
Budde E, Naumann G, Nimmich W, et al: Antibody-coating of bacteria in the urine in relation to various immunologic indexes. Kidney Int 1981; 19:65.
Bukowski TP, Betrus GG, Aquilina JW, Perlmutter AD: Urinary tract infections and pregnancy in women who underwent antireflux surgery in childhood. J Urol 1998;159:1286.
Bultitude MI, Eykyn S: The relationship between the urethral flora and urinary infection in the catheterised male. Br J Urol 1973;45:678.
Buonocore E, Vidt DG, Montie JE: Ultrasonography in the diagnosis of obstructive uropathy caused by papillary necrosis. Cleve Clin Q 1980; 47: 109
Bumman LG: Significance of the sulfonamide component for the clinical efficacy of trimethoprim-sulfonamide combinations. Scand J Infect Dis 1986; 18:89.
Burpee JF, Edwards P: Fournier's gangrene. Br J Urol 1972;107:812.
Busch R, Huland H: Correlation of symptoms and results of direct bacterial localization in patients with urinary tract infections. J Urol 1984;132:282.
Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, et al: Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-l, interferon-alpha and interferon-gamma in the serum of patients with septic shock. Swiss-Dutch J5 immunoglobulin Study Group. J Infect Dis 1990;161:982.
Calandra T, Glauser MP, Schellekens J, Verhoef J, the Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group: Treatment of gram-negative septic shock with human IgG antibody to *Escherichia coli* J5: A prospective, double-blind, randomized trial. J Infect Dis 1988;158:312.
Callea F, Van Damme B, Desmet VJ: Alpha-1-antitrypsin in malakoplakia. Virchows Arch A 1982;395:1.
Callen PW: Computed tomographic evaluation of abdominal and pelvic abscesses. Radiology 1979;131:171.
Cameron DD, Azimi F: The value of excretory urography in the diagnosis of acute pyelonephritis. J Urol 1974;112:546.
Campbell MF: Perinephric abscess. Surg Gynecol Obstet 1930;51:654.
Camunez F, Echenagusia A, Prieto ML, et al: Percutaneous nephrostomy in pyonephrosis. Urol Radiol 1989;11:77.
Cardenas DD, Hooton TM, Urinary tract infection in persons with spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1995;76:272.
Carlson KJ, Mulley AG: Management of acute dysuria: A decision-analysis model of alternative strategies. Ann Intern Med 1985;102:244.
Carroll B, Silverman PM, Goodwin DA, et al: Ultrasonography and indium 111 white blood cell scanning for the detection of intraabdominal abscesses. Radiology 1981;140:155.
Carroll KC, Hale DC, vonBoerum DH, et al: Laboratory evaluation of urinary tract infections in an ambulatory clinic. Am J Clin Pathol 1994;101:100.
Cany M, Brocklehurst JC, Carty J: Bacteriuria and its correlates in old age. Gerontology 1981;27:72.
Casewell M, Phillips I: Hands as route of transmission for *Klebsiella* species. BMJ 1977;2:1315.
Cavins JA, Goldstein AMB: Renal malakoplakia. Urology 1977;10: 155.
Centers for Disease Control and Prevention: Annual Summary of Binhs, Marriages, Divorces, and Deaths: United States, 1988 (PHS 89-1120).
Hyattsville, Md, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, CDC, 1989. Monthly Vital Statistics Report 1989;37(13):7.
Centers for Disease Control and Prevention: www.cdc.gov/nchs/about/otheract/hp2000/immunization/20obj2.pdf. 1989.
Chan RCY, Bruce AW, Reid G: Adherence of cervical, vaginal, and distal urethral normal microbial flora to human uroepithelial cells and the inhibition of adherence of gram-negative uropathogens by competitive exclusion. J Urol 1984;131:596.
Charlton CAC, Crowther A, Davies JG, et al: Three-day and ten-day chemotherapy for urinary tract infections in general practice. BMJ 1976;1:124.
Chaung CK, Lai MK, Chang PL, et al: Xanthogranulomatous pyelonephritis: Experience in 36 cases. J Urol 1992;147:333.
Christ W, Lehnen T, Ulbrich B: Specific toxicologic aspects to the quinolones. Rev Infect Dis 1988;10:141.
Cifuentes L: Epithelium of vaginal type in the female trigone: The clinical problem of trigonitis. J Urol 1947;57:1028.
Clayton MD, Fowler JE Jr, Sharifi R: Causes, presentation, and survival of 57 patients with necrotizing fasciitis of the male genitalia. Surg Gynecol Obstet 1990;170:49.

Cockerill FR, Edson RS: Trimethoprim-sulfamethoxazole. Mayo Clin Proc 1991;66: 1249.
Cohen MS: Fournier's gangrene. AUA Update Series 1986;5(6).
Coleman BG, Arger PH, Mulhem CB Jr, et al: Pyonephrosis: Sonography in the diagnosis and management. AJR Am J Roentgenol 1981;137: 939.
Coltorti EA, Varela-Diaz VM: Detection of antibodies against *Echinococcus granulosus* arc 5 antigens by double diffusion test. Trans R Soc Trop Med Hyg 1978;72:226.
Connell H, Agace W, Klemm P, et al: Type I fimbrial expression enhances *Escherichia coli* virulence for the urinary tract. Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93:9827.
Conrad MR, Bregman R, Kilman WJ: Ultrasonic recognition of parenchymal gas. AJR Am J Roentgenol 1979;132:395.
Conrad MR, Sanders RC, Mascardo AD: Perinephric abscess aspiration using ultrasound guidance. AJR Am J Roentgenol 1977;128:459.
Corriere JN, Sandler CM: The diagnosis and immediate therapy of acute renal and perirenal infections. Urol Clin North Am 1982;9:219.
Cotran RS: Experimental pyelonephritis. In Rouiller C, Muller AF (eds): The Kidney, vol 2. New York, Academic, 1969, pp 269-361.
Cotran RS, Piessens WF: Pathogenesis of chronic pyelonephritis. In Proceedings of the 6th International Congress of Nephrology. Basel, 1976, p 509.
Crawford ED, Haynes AL, Story MW, et al: Prevention of urinary tract infection and sepsis following transrectal prostatic biopsy. J Urol 1982; 127:449.
Cunningham FG, Morris GB, Mickal A: Acute pyelonephritis of pregnancy: A clinical review. Obstet Gynecol 1973;42:112.
Cunnion RE, Parrillo JE: Myocardial dysfunction in sepsis. Recent insights. Chest 1989;95:941.
Daikos GK, Kontomichalou P, Bilalis D, et al: Intestinal flora ecology after oral use of antibiotics (terramycin, chloramphenicol, ampicillin, neomycin, paromomycin, aminodidin). Chemotherapy 1968;13:146.
Dalkin BL, Schaeffer AJ: Fluoroquinolone antimicrobial agents: Use in the treatment of urinary tract infections and clinical urologic practice. Probl Urol 1988;2:476.
Datta N, Faiers MC, Reeves DS, et al: R-factors in *Escherichia coli* in feces after oral chemotherapy in general practice. Lancet 1971;1:312.
Davidson AK, Talner LB: Urographic and angiographic abnormalities in adult-onset acute bacterial nephritis. Radiology 1973;106:249.
Davies AG, McLachlan MS, Asscher AW: Progressive kidney damage after non-obstructive urinary tract infection. BMJ 1972:4:406.
Davies BI, Maesen FPV: Drug interactions with quinolones. Rev Infect Dis 1989;11:1083.
Davison JM, Lindheimer MD: Renal disease in pregnant women. Clin Obstet Gynecol 1978;21:411.
DeNavasquez S: Experimental pyelonephritis in the rabbit produced by staphylococcal infection. J Pathol 1950;62:429.
De Ree JM, Schwillens P, van den Bosch JF: Monoclonal antibodies that recognizer the P-fimbriae $F7_1$, $F7_2$, F9 and F11 from uropathogenic *Escherichia coli*. Infect Immun 1985;50:900.
Deridder PA, Koff SA, Gikas PW, et al: Renal malakoplakia. J Urol 1977;117:428.
Dontas AS, Kasviki-Charvati P, Papanayiotou PC, e al: Bacteriuria and survival in old age. N Engl J Med 1981;304:939.
Dontas AS, Papanayiotou P, Marketos SG, Papanicolaou NT: The effect of bacteriuria on renal functional patterns in old age. Clin Sci 1968;34: 73.
Dudley MN, Barriere SL: Antimicrobial irrigations in the prevention and treatment of catheter-related urinary tract infections. Am J Hosp Pharm 1981;38:59.
Duguid JP, Anderson ES, Campbell I: Fimbriae and adhesive properties in salmonellae. J Pathol Bacteriol 1966;92:107.
Duguid JP, Clegg S, Wilson MI: The fimbrial and nonfimbrial haemagglutinins of *Escherichia coli*. J Med Microbiol 1979;12:213.
Dukes C: Urinary infections after excision of the rectum: Their cause and prevention. Proc Royal Soc Med 1928;22:1.
DuPont HL, Spink WW: Infections due to gram-negative organisms: An analysis of 860 patients with bacteremia at the University of Minnesota Medical Center, 1958-1966. Medicine 1969;48:307.
Durack DT: Prophylaxis of infective endocarditis. In Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1990, pp 716-721.
Eastham J, Ahlering T, Skinner E: Xanthogranulomatous pyelonephritis: Clinical findings and surgical consideration. Adult Urol 1994;43:295.
Edelstein H, McCabe RE: Perinephric abscess. Medicine 1988;67:118.
Edwards LE, Lock R, Powell C, Jones P: Post-catheterization urethral strictures: A clinical and experimental study. Br. J Urol 1983;55:53.
Eisenstein BI: Phase variation of type-1 fimbriae in *Escherichia coli* is under transcriptional control. Science 1981;214:337.
Eknoyan G, Qunibi WY, Grissom RT, et al: Renal papillary necrosis: An update. Medicine 1982;61:55.
Elder HA, Santamarina BA, Smith S, et al: The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: The effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1971;111:441.
Elliott TSJ, Reed L, Slack RC, Bishop MC: Bacteriology and ultrastructure of the bladder in patients with urinary tract infections. J Infect 1985; 11: 191.
Elyaderani MK, Subramanian VP, Burgess JE: Diagnosis and percutaneous drainage of a perinephric abscess by ultrasound and fluoroscopy. J Urol 1981;125:405.
Ena J, Amador C, Martinez C, Ortiz de la Tabla V: Risk factors for acquisition of urinary tract infections caused by ciprofloxacin resistant *Escherichia coli*. J Urol 1995;153:117.
Engel G, Schaeffer AJ, Grayhack JT, et al: The role of excretory urography and cystoscopy in the evaluation and management of women with recurrent urinary tract infection. J Urol 1980;123:190.
Esparza AR, McKay DB, Cronan JJ, et al: Renal parenchymal malakoplakia. Histologic spectrum and its relationship to megalocytic interstitial nephritis and xanthogranulomatous pyelonephritis. Am J Surg Pathol 1989;13:225.
Evans DA, Williams DN, Laughlin LW, et al: Bacteriuria in a population based cohort of women. J Infect Dis 1978;138:768.
Fader RC, Davis CP: *Klebsiella pnemoniae*-induced experimental pyelitis: The effect of piliation on infectivity. J Urol 1982;128:197.
Fair WR, Crane DB, Peterson LJ, et al: Three-day treatment of urinary tract infections. J Urol 1980;123:717.
Fair WR, McClenan BL, Jost RG: Are excretory urograms necessary in evaluating women with urinary tract infection? J Urol 1979;121:313.
Fairchild TN, Shuman W, Berger RE: Radiographic studies for women with recurrent urinary tract infections. J Urol 1982;128:344.
Fairley KF, Bond AG, Adey FD: The site of infection in pregnancy bacteriuria. Lancet 1966;1:939.
Fairley KF, Bond AG, Brown RB, Habersberge EB: Simple test to determine one site of urinary tract infection. Lancet 1967;2(513):427-428.
Fairley KF, Grounds AD, Carson NE, et al: Site of infection in acute urinary-tract infection in general practice. Lancet 1971;2:615.
Fairley KF, Hubbard M, Whitworth JA: Prophylactic long-term cephalexin in recurrent urinary infection. Med J Aust 1974;1:318.
Fairley KF, Whitworth JA, Radford NJ, et al: Pregnancy bacteriuria: The significance of site of infection. Med J Aust 1973;2:424.
Falkiner FR, Ma PT, Murphy DM, et al: Antimicrobial agents for the prevention of urinary tract infection in transurethral surgery. J Urol 1983;129:766.
Faro S, Pastorek JG 2nd, Plauche WC, et al: Short-course parenteral antibiotic therapy for pyelonephritis in pregnancy. South Med J 1984; 77:455.
Feldberg MA: Bilateral adult-onset acute bacterial pyelonephritis and its late unusual sequelae: A case report. Diagn Imaging 1982;51:296.
Fernandez JA, Miles BJ, Buck AS, et al: Renal carbuncle: Comparison between surgical open drainage and closed percutaneous drainage. Urology 1985;25:142.
Fiegler W: Ultrasound in acute renal inflammatory lesions. Eur J Radiol 1983;3:354.
Fierer J, Talner L, Braude AI: Bacteremia in the pathogenesis of retrograde *E. coli* pyelonephritis in the rat. Am J Pathol 1971;64:443.
Fihn SD, Johnson C, Roberts PL, et al: Trimethoprim-sulfamethoxazole for acute dysuria in women: A single-dose or 10-day course: A double-blind, randomized trial. Ann Intern Med 1988;108:350.
Fihn SD, Latham RH, Robens P, et al: Association between diaphragm use and urinary tract infection. JAMA 1985;254:240.
Fincke BG, Friedland G: Prevention and management of infection in the catheterized patient. Urol Clin North Am 1976;3:313.
Finegold SM: Urinary tract infections. In Finegold SM (ed): Anaerobic Bacteria in Human Disease. New York, Academic, 1977, pp 311-349.
Flynn JT, Molland EA, Paris AMI, et al: The underestimated hazards of xanthogranulomatous pyelonephritis. Br J Urol 1979;51 :433.

Foley F: Cystoscopic prostatectomy: A new procedure and instrument; Preliminary report. J Urol 1929;21:289.
Forland M, Thomas V, Shelokov A: Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: Studies on antibody coating of bacteria. JAMA 1977;238:1924.
Foumier JA: Étude clinicque de la gangrene-foudroyante de la verge. Semin Med 1884;4:69.
Fournier JA: Gangrene-foudroyante de la verge. Semin Med 1883; 3:345.
Forsum U, Hjelm E, Jonsell G: Antibody-coated bacteria in the urine of children with urinary tract infections. Acta Paediatr Scand 1976; 65:639.
Foxman B, Frerichs RR: Epidemiology of urinary tract infection: I. Diaphragm use and sexual intercourse. Am J Public Health 1985;75: 1308.
Foxman B, Geiger AM, Palin K, et al: First-time urinary tract infection and sexual behavior. Epidemiology 1995;6:162.
Foxman B, Marsh J, Gillespie B, et al: Condom use and first-time urinary tract infection. Epidemiology 1997;8:637.
Fowler JE, Perkins T: Presentation, diagnosis and treatment of renal abscesses: 1972-1988. J Urol 1994;151:847.
Fowler JE, Pulaski ET: Excretory urography, cystography, and cystoscopy in the evaluation of women with urinary-tract infection: A prospective study. N Engl J Med 1981;304:462.
Fowler JE Jr, Stamey TA: Studies of introital colonization in women with recurrent urinary infections. VII: The role of bacterial adherence. J Urol 1977;117:472.
Freedman LR: Natural history of urinary infection in adults. Kidney Int 1975;8(5):96.
Freedman LR: Interstitial renal inflammation, including pyelonephritis and urinary tract infections. In Early LE, Gottschalk CW (eds): Strauss and Welt's Diseases of the Kidney, vol 2, 3rd ed. Boston, Linle Brown, 1979, p 817.
Freiha FS, Messing EM, Gross DM: Emphysematous pyelonephritis. J Contin Ed Urol 1979;18:9.
Fried FA, Vermeulen CW, Ginsburg MJ, et al: Etiology of pyelonephritis: Further evidence associating the production of experimental pyelanephritis with hemolysis in *Escherichia coli*. J Urol 1971;106:351.
Friedland GW, Stamey TA: Recurrent urinary tract infection: With persistent Wolffian duct masquerading as duplicated urethra. Urology 1974;4:315.
Funston AR, Fisher KS, vanBlerk JP, et al: Acute focal bacterial nephritis or renal abscess? A sonographic diagnosis. Br J Urol 1982;54: 461.
Gabriel MM, Mayo MS, May LL, et al: In vitro evaluation of the efficacy of a silver-coated catheter. Curr Microbiol 1996;33:1.
Gaffney RA, Venegas MF, Kanerva C, et al: Effect of vaginal fluid on adherence of type I piliated *Escherichia coli* to epithelial cells. J Infect Dis 1995;172:1528.
Garibaldi RA, Burke JP, Britt MR, et al: Meatal colonization and catheter-associated bacteriuria. N Engl J Med 1980;303:316.
Garibaldi RA, Burke JP, Dickman ML, et al: Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethral catheterization. N Engl J Med 1974;291:215.
Gatifloxacin [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb, 2000. Gaymans R, Haverkorn MJ, Valkenburg HA, et al: A prospective study of urinary-tract infections in a Dutch general practice. Lancet 1976;2:674.
Gerstner GJ, Muller G, Nahler G: Amoxicillin in the treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: A single dose of 3 g amoxicillin versus a 4-day course of 3 doses 750 mg amoxicillin. Gynecol Obstet Invest 1989;27:84.
Gerzof SG, Gale ME: Computed tomography and ultrasonography for diagnosis and treatment of renal and retroperitoneal abscesses. Urol Clin North Am 1982;9:185.
Ghosh H: Chronic pyelonephritis with xanthogranulomatous change: A report of three cases. Am J Clin Pathol 1955,25:1043.
Gibbons RP, Stark RA, Correa RJ Jr, et al The prophylactic use or misuse of antibiotics in transurethral prostatectomy. J Urol 1978;119: 381.
Gilbert DN: Once daily aminoglycoside therapy. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:399.
Gillenwater IY, Harrison RB, Kunin CM: Natural history of bacteriuria in school girls: A long-term case-control study. N Engl J Med 1979; 301:396.
Gilmore DS, Schick DJ, Young MN, Montgomerie JZ: Effect of external urinary collection system on colonization and urinary tract infections with *Pseudomonas* and *Klebsiella* in men with spinal cord injury. J Am Paraplegia Soc 1992; 15: 155.
Gilsanz V, Lozano G, Jimenez J: Renal hydatid cysts: Communicating with collecting system. AJR Am J Roentgenol 1980;135:357.
Gilstrap LC, Leveno KJ, Cunningham FG, et al: Renal infection and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1981;141:709.
Girardin E, Grau GE, Dayer JM, et al: Tumor necrosis factor and interleukin-l in the serum of children with severe infectious purpura. N Engl J Med 1988;319:397.
Glauser MP, Heumann D, Baumgartner JD, Cohen J: Pathogenesis and potential strategies for prevention and treatment of septic shock: An Update. Clin Infect Dis 1994;18(Suppl 2):S205.
Glauser MP, Lyons JM, Braude AI: Prevention of chronic experimental pyelonephritis by suppression of acute suppuration. J Clin Invest 1978;61:403.
Gleckman R, Blagg N, Hibert D, et al: Community-acquired bacteremic urosepsis in the elderly patients: A prospective study of 34 consecutive episodes. J Urol 1982;128:79.
Gleckman RA: Treatment duration for urinary tract infection in adults. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:1.
Goldman SM, Hartman DS, Fishman EK, et al: CT of xanthogranulomatous pyelonephritis: Radiologic-pathologic correlation. AJR Am J Roentgenol 1984;141:963.
Gonzalez R, Wright R, Blackard CE: Prophylactic antibiotics in transurethral prostatectomy. J Urol 1976;116:203.
Goodman M, Curry T, Russell T: Xanthogranulomatous pyelonephritis (XGP): A local disease with systemic manifestations: Report of 23 patients and review of the literature. Medicine 1979,58:171.
Goransson M, Uhlin BE: Environmental temperature regulates transcription of a virulence pili operon in *E. coli*. EMBO J 1984;12:2885.
Gorbach SL, Bartlen JG: Anaerobic infections (second of three parts). N Engl J Med 1974;209:1237.
Gower PE: A prospective study of patients with radiological pyelonephritis, papillary necrosis, and obstructive atrophy. Q J Med 1976;45:315.
Gower PE: The use of small doses of cephalexin (125 mg) in the management of recurrent urinary tract infection in women. J Antimicrob Chemother 1975;1(Suppl 3):93.
Gratacos E, Torres PJ, Vila J, et al: Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. J Infect Dis 1994;169: 1390.
Greenman RL, Schein RM, Martin MA, et al: A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. The XOMA Sepsis Study Group. JAMA 1991; 266: 1097.
Gregg CR, Rogers TE, Munford RS: Xanthogranulomatous pyelonephritis. Curr Clin Top Infect Dis 1999;19:287.
Grieco MH: Use of antibiotics in the elderly. Bull N Y Acad Med 1980; 56: 197.
Gross PA, Harkavy LM, Barden GE, et al: The fallacy of cultures of the tips of Foley catheters. Surg Gynecol Obstet 1974;139:597.
Gruneberg RN, Smellie JM, Leaky A: Changes in the antibiotic sensitivities of faecal organisms in response to treatment in children with urulary tract infection. In Brumfitt W, Asscher AW (eds): Urinary Tract Infection. London, Oxford University Press, 1973, p 131.
Gupta K, Hillier SL, Hooton TM, et al: Effects of contraceptive method on the vaginal microbial flora: A prospective evaluation. J Infect Dis 2000; 181 :595-601.
Gupta K, Scholes D, Stamm WE: Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. JAMA 1999a;281:736.
Gupta K, Stamm WE: Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women. World J Urol 1999b;17:415.
Guttmann D: Follow-up of urinary tract infection in domiciliary patients. In Brumfitt W, Asscher AW (eds): Urinary Tract Infection. London, Oxford University Press, 1973, p 62.
Haaga JR, Weinstein AJ: CT guided percutaneous aspiration and drainage of abscesses. AJR Am J Roentgenol 1980;135:1187.
Hagberg L, Engberg I, Freter R, et al: Ascending unobstructed urinary tract infection in mice caused by pyelonephritogenic *Escherichia coli* of human origin. Infect Immun 1983a;40:273.
Hagberg L, Hull R, Hull S, et al: Contribution of adhesion to bacterial persistence in the mouse urinary tract. Infect Immun 1983b;40:265.

Hall JR, Choa RG, Wells IP: Percutaneous drainage in emphysematous pyelonephritis–an alternative to major surgery. Clin Radiol 1988;39: 622.

Hall LM, Duke B, Urwin G, et al: Epidemiology of *Enterococcus faecalis* urinary tract infection in a teaching hospital in London, United Kingdom. J Clin Microbiol 1992;30:1953.

Halstensen A, Ceska M, Brandtzaeg P, et al: Interleukin-8 in serum and cerebrospinal fluid from patients with meningococcal disease. J Infect Dis 1993;67:471.

Hampel N, Class RN, Persky L: Value of ^{67}gallium scintigraphy in the diagnosis of localized and renal and perirenal inflammation. J Urol 1980;124:311.

Hanson LA, Ahlstedt S, Jodal U, et al: The host-parasite relationship in urinary tract infections. Kidney Int Suppl 1975;4:S28.

Harber MJ, Mackenzie R, Chick S, et al: Lack of adherence to epithelial cells by freshly isolated urinary pathogens. Lancet 1982;1:586.

Harbord RB, Griineberg RN: Treatment of urinary tract infections with a single dose of amoxycillin, co-trimoxazole, or trimethoprim. BMJ 1981; 283:1301.

Harding GK, Buckwold FJ, Marrie TJ, et al: Prophylaxis of recurrent urinary tract infection in female patients. Efficacy of low-dose, thrice-weekly therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole. JAMA 1979;242: 1975.

Harding GK, Marrie TJ, Ronald AR, et al: Urinary tract infection localization in women. JAMA 1978;240: 1147.

Harding GK, Ronald AR: A controlled study of antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary tract infection in women. N Engl J Med 1974;291: 597.

Harding GK, Ronald AR, Nicolle LE, et al: Long-term antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection in women. Rev Infect Dis 1982;4:438.

Hargreave TB, Hindmarsh JR, Elton R, et al: Short-term prophylaxis with cefotaxime for prostatic surgery. BMJ 1982;284:1008.

Harris RE: Antibiotic therapy of antepartum urinary tract infections. J Int Med Res 1980;8:40.

Harris RE: The significance of eradication of bacteriuria during pregnancy. Obstet Gynecol 1979;53:71.

Harris RE, Thomas VL, Shelokov A: Asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Antibody-coated bacteria, renal function, and intrauterine growth retardation. Am J Obstet Gynecol 1976;126:20.

Harrison RB, Shaffer HA Jr: The roentgenographic findings in acute pyelonephritis. JAMA 1979;241:1718.

Harrison WO, Holmes KK, Belding ME, et al: A prospective evaluation of recurrent urinary tract infection in women. Clin Res 1974;22: 125A.

Hartman DS: Radiologic pathologic correlation of the infectious granulomatous diseases of the kidney: Parts I and II. Monogr Urol 1985a; 6:3.

Hartman DS: Radiologic pathologic correlation of the infectious granulomatous diseases of the kidney. Parts III and IV. Monogr Urol 1985b;6:26.

Hartman DS, Davis CJ, Lichtenstein JE, et al: Renal parenchymal malakoplakia. Radiology 1980;136:33.

Hawes S, Whigham T, Ehrmann S, et al: Emphysematous pyelonephritis. Infect Surg 1983;2:191.

Hawthome NJ, Kunz SB, Anhalt JP, et al: Accuracy of antibody-coated-bacteria test in recurrent urinary tract infections. Mayo Clin Proc 1978;53:651.

Hedman P, Ringenz O: Urinary tract infections caused by Staphylococcus saprophyticus: A matched case control study. J Infect 1991; 23:144.

Heineman HS, Lee JH: Bacteriuria in pregnancy: A heterogeneous entity. Obstet Gynecol 1973;41:22.

Hellerstein S, Kennedy E, Nussbaum L, et al: Localization of the site of urinary tract infections by means of antibody-coated bacteria in the urinary sediments. J Pediatr 1978;92:188.

Herlitz H, Westberg G, Nilson AE: A perinephric abscess in a diabetic woman: Successful conservative treatment. A case report. Scand J Urol Nephrol 1981;15:337.

Hernandez GV, King AS, Needle MA: Nephrosis and papillary necrosis after pyelonephritis. N Engl J Med 1975;293:1347.

Hinton NA: The effect of oral tetracycline HCI and doxycycline on the intestinal flora. Curr Ther Res 1970;12:341.

Hockstra D: Hyaluronan-modified surfaces for medical devices. Med Device Diagn Industry 1999;48-56.

Hoddick W, Jeffrey RB, Goldberg HI, et al: CT and sonography of severe renal and perirenal infections. AJR Am J Roentgenol 1983; 140:517.

Hoffer P: Gallium and infection. J Nucl Med 1980;21:484.

Hoffman JC, Schnur MJ, Koenigsberg M: Demonstration of renal papillary necrosis by sonography. Radiology 1982:145:785.

Holmberg L. Boman G, Bottiger LE, et al: Adverse reactions to nitrofurantoin: Analysis of 921 reports. Am J Med 1980;69:733.

Hootkins R, Fenzer AZ, Stephens MK: Acute renal failure secondary to oral ciprofloxacin therapy: A presentation of three cases and a review of the literature. Clin Nephrol 1989;32:75.

Hooton TM: Practice guidelines for urinary tract infection in the era of managed care. Int J Antimicrob Agents 1999; 11 :241.

Hooton TM, Fennell CL, Clark AM, Stamm WE: Nonoxynol-9: Differential antibacterial activity and enhancement of bacterial adherence to vaginal epithelial cells. J Infect Dis 1991a;164:1216.

Hooton TM, Hillier S, Johnson C, et al: *Escherichia coli* bacteriuria and contraceptive method. JAMA 1991b;265:64.

Hooton TM, Johnson C, Winter C, et al: Single-dose and three-day regimens of ofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for acute cystitis in women. Antimicrob Agents Chemother 1991c;35:1479.

Hooton TM, Latham RH, Wong ES, et al: Ofloxacin versus trimethoprimsulfamethoxazole for treatment of acute cystitis. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1308.

Hooton TM, Running K, Stamm WE: Single-dose therapy for cystitis in women. A comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole, amoxicillin, and cyclacillin. JAMA 1985;253:387.

Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, et al: A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. N Engl J Med 1996;335:468.

Hooton TM, Stamm WE: Management of acute uncomplicated urinary tract infections in adults. Med Clin North Am 1991;75:339.

Hooton TM, Stamm WE: Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 1997;11:551.

Hooton TM, Winter C, Kuwamura L, et al: A comparison of amoxicillin (a), cefadroxil (C), nitrofurantoin (N), and trimethoprim/sulfamethoxazole (T/S) in 3-day regimens for the treatment of uncomplicated UTI in women, (Abstract.) In Program and Abstracts of the 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, Sept 29-Oct 2, 1991. Washington, DC, American Society for Microbiology, 1991d, p 260.

Hovelius B, Mardh PA: *Staphylococcus saprophyticus* as a common cause of urinary tract infections. Rev Infect Dis 1984;6:328.

Hoverman IV, Gentry LO, Jones DW, et al: Intrarenal abscess: Report of 14 cases. Arch Intern Med 1980;140:914.

Huland H, Busch R: Chronic pyelonephritis as a cause of end stage renal disease. J Urol 1982;127:642.

Huland H, Busch R, Riebel T: Renal scarring after symptomatic and asymptomatic upper urinary tract infection: A prospective study. J Urol 1982; 128:682.

Huland H, Gonnermann D, Clausen C: Bacterial localization in patients with end stage renal disease to avoid bilateral nephrectomy before renal transplantation. J Urol 1983;129:915.

Hultgren SJ, Porter TN, Schaeffer AJ, et al: Role of type I pili and effects of phase variation on lower urinary tract infections produced by *Escherichia coli*. Infect Immun 1985;50:370.

Hultgren SJ, Schwan WR, Schaeffer AJ, et al: Regulation of production of type I pili among urinary tract isolates of *Escherichia coli*. Infect Immun 1986;54:613.

Hurwitz SR, Kessler WO, Alazraki NP, et al: Gallium-67 imaging to localize urinary-tract infections. Br J Radiol 1976;49:156.

Huvos A, Rocha H: Frequency of bacteriuria in patients with diabetes mellitus: A controlled study. N Engl J Med 1959;261:1213.

Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia–United States, 1979-1987. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1989;39: 31.

Ingberg CM. Palmer M, Schvarcz E, Aman): Prevalence of urinary tract symptoms un long-standing type I diabetes mellitus. Diabetes Metab 1998;24:351.

Inter-Nordic Urinary Tract Infection Study Group: Double-blind comparison of 3-day versus 7-day treatment with norfloxacin in symptomatic urinary tract infections. Scand J Infect Dis 1988,20: 619.

Iravani A: Advances in the understanding and treatment of urinary tract infections in young women. Urology 1991;37:503.

Ireland D, Tacchi D, Bint AJ: Effect of single-dose prophylactic cotrimoxazole on the incidence of gynaecological postoperative urinary tract infection. Br J Obstet Gynaecol 1982;89:578.

Ispahani P, Pearson NJ, Greenwood D: An analysis of community and hospital-acquired bacteremia in a large teaching hospital in the United Kingdom. Q J Med 1987;241:427.

Israel RS, Lowenstein SR, Marx JA, et al.: Management of acute pyelonephritis in an emergency department observation unit. Ann Emerg Med 1991 ;20:253.

Iwahi T, Abe Y, Nakao M, et al: Role of type I fimbriae in the pathogenesis of ascending urinary tract infection induced by *Escherichia coli* in mice. Infect Immun 1983;39:1307.

Jackson B, Kirkland JA, Lawrence JR, et al: Urine cytology findings in analgesic nephropathy. J Urol 1978;120:145.

Jackson GG, Arana-Sialer JA, Andersen BR, et al: Profiles of pyelonephritis. Arch Intern Med 1962;110:63.

Jameson RM, Heal MR: The surgical management of acute renal papillary necrosis. Br J Surg 1973;60:428.

Jamieson NV, Everett WG, Bullock KN: Delayed recognition of intersphincteric abscess as underlying case of Fournier's scrotal gangrene. Ann R Coll Surg Engl 1984;66:434.

Jarvis WR: Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: Morbidity, mortality, cost and prevention. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:552.

Johnson CC: Definitions, classification, and clinical presentation of urinary tract infections. Med Clin North Am 1991;75:241.

Johnson JR, Lyons MF, Pearce W, et al: Therapy for women hospitalized with acute pyelonephritis: A randomized trial of ampicillin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for 14 days. J Infect Dis 1991;163:325.

Johnson JR, Stamm WE: Diagnosis and treatment of acute urinary tract infections. Infect Dis Clin North Am 1987;1:773.

Johnson JR, Stamm WE: Urinary tract infections in women: Diagnosis and treatment. Ann Intern Med 1989;111 :906.

Jordan PA, Iravani A, Richard GA, et al: Urinary tract infections caused by *Staphylococcus saprophyticus*. J Infect Dis 1980;142:510.

Josephson S, Thomason J, Sturino IS, et al: *Gardnerella vaginalis* in the urinary tract: Incidence and significance in a hospital population. Obstet Gynecol 1988;71:245.

Juhasz J, Galambos J, Surjan L Jr: Renal actinomycosis associated with bilateral necrosing renal papillitis. Int Urol Nephrol 1980;12:199.

Kaijser B, Hanson LA, Jodal U, et al: Frequency of *E. coli* K antigens in urinary tract infections in children. Lancet 1977;1:663.

Kaijser B, Larsson P, Olling S: Protection against ascending *Escherichia coli* pyelonephritis in rats and significance of local immunity. Infect Immun 1978;20:78.

Kallenius G, Mollby R: Adhesion of *Escherichia coli* to human periurethral cells correlated to mannose-resistant agglutination of human erythrocytes. FEMS Microbiol Lett 1979;5:295.

Kallenius G, Mollby R, Svenson SB, et al: The Pk antigen as receptor for hemagglutinin of pyelonephritic *Escherichia coli*. FEMS Microbiol Lett 1980;7:297.

Kallenius G, Mollby R, Svenson SB, et al: Occurrence of P-fimbriated *Escherichia coli* in urinary tract infections. Lancet 1981,2:1369.

Kallenius G, Winberg J: Bacterial adherence to periurethral epithelial cells in girls prone to urinary-tract infections. Lancet 1978;2:540.

Kaplan DM, Rosenfield AT, Smith RC: Advances in the imaging of renal infection–helical CT and modem coordinated imaging. Infect Dis Clin North Am 1997;11:681.

Kasanen A, Anttila M, Elfving R, et al: Trimethoprim: Pharmacology, antimicrobial activity, and clinical use in urinary tract infections. Ann Clin Res 1978;10:1.

Kasanen A, Kaarsolo E, Hiltunen R, Soini V: Comparison of long-term. low-dosage nitrofurantoin, methenamine hippurate, trimethoprim, and trimethoprim-sulfamethoxazole on the control of recurrent urinary tract infection. Ann Clin Res 1974;6:285.

Kass EH: The role of asymptomatic bacteriuria in the pathogenesis of pyelonephritis. In Quinn EL, Kass EH (eds): Biology of Pyelonephritis. Boston, Little, Brown, 1960, p 399.

Kass EH: The role of unsuspected infection in the etiology of prematurity. Clin Obstet Gynecol 1973;16:134.

Kass EH, Finland M: Asymptomatic intections of the urinary tract. Trans Assoc Am Physicians 1956;69:56.

Kass Eif. Schneiderman LJ: Entry of bacteria into the urinary tracts of patients with inlying catheters. N Engl J Med 1957;256:556.

Kass EH, Silver TM, Konnak IW, et al: The urographic findings in acute pyelonephritis: Non-obstructive hydronephrosis. J Urol 1976;116: 544.

Kaul AK. Khan S, Martens MG, et al: Experimental gestational pyelonephritis induces preterm births and low birth weights in C3H/HeJ mice. Infect Immun 1999;67:5958.

Kaye D: Urinary tract infections in the elderly. Bull N Y Acad Med 1980:56:209.

Kearney GP, Carling PC: Fournier's gangrene: An approach in its management. J Urol 1983;130:695.

Kennedy RP, Plorde JJ, Petersdorf RG: Studies on the epidemiology of Esscherichia coli infections. IV: Evidence tor a nosocomial flora. J Clin Invest 1965;44:193.

Kessler WO, Gittes RF, Hurwitz SR, et al: Gallium-67 scans in the diagnosis of pyelonephritis. West J Med 1974;121:91.

Kincaid-Smith P: Management of renal and urinary tract disorders during pregnancy. In Harricon JH, Gittes RF, Perlmutter AD, et al (eds): Campbell's Urology, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders. 1978, p 2518.

Kincaid-Smith P, Becker GJ: Reflux nephropathy in the adult. In Hodson J, Kincaid-Smith P (eds): Reflux Nephropathy. New York, Masson. 1979, pp 21-28.

Kincaid-Smith P, Bullen M: Bacteriuria in pregnancy. Lancet 1965: 1:395.

Kisielius PV, Schwan WR, Amundsen SK, et al: In vivo expression and variation of *Escherichia coli* type I and P pili in the urine of adults with acute urinary tract infections. Infect Immun 1989:57:1656.

Klarskov P: Bacteriuria in elderly women. Dan Med Bull 1976,21:200.

Klastersky J, Daneau D, Swings G, et al: Antibacterial activity in serum and urine as a therapeutic guide in bacterial infections. J Infect Dis 1974:129:187.

Klemm P: Fimbrial adhesins of *Escherichia coli*. Rev Infect Dis 1985 7: 321.

Kohnle W, Vanek E, Federlin K, Franz HE: Localization of urinary-tract infection by demonstrating antibody-coated bacteria in urine. Dtsch Med Wochenschr 1975:100:2598.

Komaroff AL: Acute dysuria in women. N Engl J Med 1984:310:368.

Komaroff AL: Urinalysis and urine culture in women with dysuria. Ann Intern Med 1986:104:212.

Konetschnik F, Goldin AR, Marshall VR: Management of "acute renal carbuncle." Br J Urol 1982;54:467.

Kraft JK, Stamey TA: The natural history of symptomatic recurrent bacteriuria in women. Medicine 1977;56:55.

Kreger BE, Craven DE, Carling PC, McCabe WR: Gram-negative bacteremia. III: Reassessment of etiology, epidemiology, and ecology in 612 patients. Am J Med 1980:68:332.

Krieger JN, Kaiser DL, Wenzel RP: Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients. J Infect Dis 1983;148:57.

Kuhn JP, Berger PE: Computed tomography of the kidney in infancy and childhood. Radiol Clin North Am 1981;19:445.

Kunin CM: The quantitative significance of bacteriuria visualized in the unstained unnary sediment. N Engl J Med 1961:265:589.

Kunin CM: Duration of treatment of urinary tract infections. Am J Med 1981:71:849.

Kunin CM: Use of antimicrobial agents in treating urinary tract infection. Adv Nephrol 1985:14:39.

Kunin CM: Detection, Prevention, and Management of Urinary Tract Infections, 4th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1987, Chapter 2.

Kunin CM, Chin QF, Chambers S: Morbidity and mortality associated with indwelling urinary catheters in elderly patients in a nursing home–confounding due to the presence of associated diseases. J Am Geriatr Soc 1987:35: 1001.

Kunin CM. Douthitt S, Dancing J, et al: The association between the use of urinary catheters and morbidity and mortality among elderly patients in nursing homes. Am J Epidemiol 1992:135:291.

Kunin CM, Zacha E, Paquin AJ Jr: Urinary-tract infections in schoolchildren. I: Prevalence of bacteriuria and associated urologic findings. N Engl J Med 1962:266:1287.

Kunz HH. Sieberth HG, Freiberg J, et al: Zur Bedeutung der Blaenpunktion fur den sicheren Nachweis einer Bacteriurie. Dtsch Med Wochenschr 1975:100:2252.

Lacy SS, Drach GW, Cox CE: Incidence of infection after prostatectomy and efficacy of cephalondine prophylaxis. J Urol 1971;105:836.

Langermann S, Palaszynski S, Barnhart M, et al: Prevention of mucosal *Escherichia coli* infection by FimH-adhesin-based systemic vaccination. Science 1997;276:607.

Lapides J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS: Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. J Urol 1972; 107:458.

Latham RH, Running K, Stamm WE: Urinary tract infections in young adult women caused by *Staphylococcus saprophyticus*. JAMA 1983; 250:3036.

Latham RH, Wong ES, Larson A, et al: Laboratory diagnosis of urinary tract infection in ambulatory women. JAMA 1985:254:3333.

Leffler H, Svanborg-Eden C: Chemical identification of a glyeosphingolipid reeeptor tor *Escherichia coli* attaching to human urinary tract epithelial cells and agglutinating erythroeytes. FEMS Mierobiol Lett 1980:8: 127.

Leibovici L, Greenshtain S, Cohen O, et al: Toward improved empiric management of moderate to severe urinary tract infections. Arch Intern Med 1992: 152:2481.

Lerner SA: Optimal duration of treatment of urinary tract infections. Eur Urol 1987:13(Suppl 1):26.

Leveno KJ, Harris RE, Gilstrap LC. et al: Bladder versus renal bacteriuria during pregnancy: Recurrence after treatment. Am J Obstet Gynecol 1981; 139:403.

Levin R, Burbige KA, Abramson S, et al: The diagnosis and management of renal inflammatory processes in children. J Urol 1984: 132:718.

Lewin KJ. Fair WR, Steigbigel RT, et al: Clinical and laboratory studies into the pathogenesis of malacoplakia. J Clin Pathol 1976 29:354.

Liedberg H, Lundeberg T: Silver alloy-coated catheters reduce catheter-associated bacteriuria. Br J Urol 1990:65:379.

Lincoln K. Lidin-Janson G, Winberg J: Resistant urinary infections resulting from changes in the resistance pattern of faecal flora induced by sulfonamide and hospital environment. BMJ 1970:3:305.

Lindberg U, Claesson I, Hanson LA, et al: Asymptomatic bacteriuria in sehoolgirls. VIII: Clinical course during a 3-year follow-up, J Pediatr 1978:92:194.

Lindberg IJ, Hanson LA, Jodal U. et al: Asymptomatic bacteriuria in schoolgirls. II: Differences in *Escherichia coli* causing asymptomatic bacteriuria. Acta Paediatr Scand 1975:64:432.

Lindvall N: Radiological changes of renal papillary necrosis. Kidney Int 1978; 13:93.

Lipsky BA: Urinary tract infections in men: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. Ann Intern Med 1989;110: 138.

Little PJ, McPherson DR, Wardener HE: The appearanee of the intravenous pyelogram during and after acute pyelonephritis. Lancet 1965;1:1186.

Ljungh A, Wadstrom T: Fimbriation of *Escherichia coli* in urinary tract infections: Comparisons between bacteria in the urine and subcultured bacterial isolates. Curr Microbiol 1983;8:263.

Lode H: Pharmacokinetics and clinical results of parenterally administered new quinolones in humans. Rev Infeet Dis 1989;2(Suppl 5):S996.

Lomberg H, Hanson LA, Jacobsson B. et al: Correlation of P blood group, vesicoureteral reflux, and bacterial attachment in patients with recurrent pyelonephritis. N Engl J Med 1983;308:1189.

Lorentzen M, Overgaard NH: Xanthogranulomatous pyelonephritis. Scand J Urol Nephrol 1980;14:193.

Lynn WA, Golenbock DT: Lipopolysaccharide antagonists. Immunol Today 1992; 13: 271.

Lyons RW, Long JM, Litton B, et al: Arteriography and antibiotic therapy of a renal carbuncle. J Urol 1972:107:524.

Mabeck CE: Studies in urinary tract infections. I: The diagnosis of bacteriuria in women. Acta Med Scand 1969a;186:35.

Mabeek CE: Studies in urinary tract infections. IV: Urinary leukocyte excretion in bacteriuria. Acta Med Scand 1969b:186:193.

Mabeck CE: Treatment of uncomplicated urinary tract infection in nonpregnant women. Postgrad Med J 1972:48:69.

Macrea LE: Fulminant gangrene of the penis. Clinic 1945;4:796.

Maderazo EG, Berlin BB, Morhardt C: Treatment of malakoplakia with trimethoprim-sulfamethoxazole. Urology 1979:13:70.

Madge CE, Lomvardias S: Chronic liver disease and renal papillary necrosis with *Aspergillus*. South Med J 1973:66:486.

Maizels M, Schaeffer AJ: Decreased incidence of bacteriuria associated with periodic instillations of hydrogen peroxide into the urethral catheter drainage bag. J Urol 1980;123:841.

Malaviya R, Abraham SN: Clinical implications of mast cell-bacteria interaction. J Mol Med 1998;76:617.

Malek RS: Xanthogranulomatous pyelonephritis: A great imitator. In Stamey TA (ed): Journal of Continuing Education in Urology. Northfield, III, Medical Digest, 1978, pp 17-28.

Malek RS, Elder JS: Xanthogranulomatous pyelonephritis: A critical analysis of 26 cases and of the literature. J Urol 1978;119:589.

Malek RS, Greene LF, DeWeerd JH, et al: Xanthogranulomatous pyelonephritis. Br J Urol 1972;44:296.

Marrie TJ, Harding GK, Ronald AR: Anaerobic and aerobic urethral flora in healthy females. J Clin Microbiol 1978;8:67.

Martens M, Kaul AK, Nowicki S, Goluszko P: Presence of receptors for Dr-hemagglutinin of uropathogenic E. coli in the uterus of pregnant rats. Poster presented at the 3rd World Congress for Infectious Diseases in OB/GYN, Acapulco, Mexico, 1993.

Martich GD, Danner RL, Ceska M, Suffredini AF: Detection of interleukin 8 and tumor necrosis factor in normal humans after intravenous endotoxin: The effect of antiinflammatory agents. J Exp Med 1991;173: 1021.

Martinez FC, Kindrachuk RW, Stamey TA, et al: Effect of prophylactic, low dose cephalexin on fecal and vaginal bacteria. J Urol 1985;133: 994.

Martorana G, Gilberti C, Pescatore D: Giant echinococcal cyst of the kidney associated with hypertension evaluated by computerized tomography. J Urol 1981;126:99.

Matthew AD, Gonzalez R, Jeffords D, et al: Prevention of bacteriuria after transurethral prostatectomy with nitrofurantoin macrocrystals. J Urol 1978;120:442.

Mauro MA, Balfe DM, Stanley RJ, et al: Computed tomography in the diagnosis and management of the renal mass. JAMA 1982;248:2894.

McAfee JG: Radionuclide imaging in the assessment of primary chronic pyelonephritis. Radiology 1979;133:203.

McCabe WR, Jackson GG: Treatment of pyelonephritis: Bacterial, drug, and host factors in success or failure among 252 patients. N Engl J Med 1965;272:1037.

McCabe WR, Olans RN: Shock in gram-negative bacteremia. Predisposing factors, pathophysiology, and treatment. In Remington JS, Swartz MN (eds): Current Clinical Topics in Infectious Diseases. New York, McGraw-Hill, 1981, pp 121-150.

McCabe WR, Treadwell TL: Gram-negative bacteremia. Monogr Urol 1983;4(Nov/Dec) McClure J: Malakoplakia. J Pathol 1983;140:275.

McCue JD: Urinary tract infection and dysuria. Cost-conscious evaluation and antibiotic therapy. Postgrad Med 1986;80:133.

McDonald GS: Xanthogranulomatous pyelonephritis. J Pathol 1981;133: 203.

McDonough WD, Sandler CM, Benson GS: Acute focal bacterial nephritis: Focal pyelonephritis that may simulate renal abscess. J Urol 1981; 126:670.

McFadyen IR, Eykyn SJ, Gardner NHN, et al: Bacteriuria in pregnancy. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1973;80:385.

McGeachie J:.Hemolysis by urinary *Escherichia coli*. Am J Clin Pathol 1966;45:22.

McGeown MG: Treatment of urinary tract infection during pregnancy. Contrib Nephrol 1981;25:30.

McGrady GA, Daling JR, Peterson DR: Maternal urinary tract infection and adverse fetal outcomes. Am J Epidemiol 1985;121:377.

McIntyre KW, Stepan GJ, Kolinshy KD, et al: Inhibition of unterleukin I (IL-I) binding and bioactivity in vitro and modulation of acute inflammation un vivo by IL-I receptor antagonist and anti-lL-I receptor antagonist and anti-lL-I receptor monoclonal antibody. J Exp Med 1991;173:931.

Meleney FL: A differential diagnosis between certain types of infectious gangrene of the skin, with particular reference to hemolytic streptococcal gangrene and bacterial synergistic gangrene. Surg Gynecol Obstet 1933;56:842.

Mendez G Jr, Isikoff MB, Morillo G: The role of computed tomography in the diagnosis of renal and perirenal abscesses. J Urol 1979;122: 582.

Mendez G Jr, Morillo G, Alonso M, et al: Gallium-67 radionuclide imaging in acute pyelonephritis. AJR Am J Roentgenol 1980;134:17.

Mendez G Jr, Quencer RM, Miale A: Gallium-67 tomographic radionuclide imaging in pyelonephritis: A report of two cases. J Urol 1978: 120:613.

Merimsky E, Feldman C: Perinephric abscess: Report of 19 cases. Int Surg 1981;66:79.

Meyers MA, Whalen JP, Evans JA: Diagnosis of perirenal and subcapsular masses: Anatomic-radiologic correlation. Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med 1974;121:523.

Michaels EK, Fowler JE Jr, Mariano M: Bacteriuria following extracorporeal shock wave lithotripsy of infection stones. J Urol 1988;140: 254.

Miller JD: The importance of early diagnosis and surgical treatment of necrotizing fasciitis. Surg Gynecol Obstet 1983;157:197.

Miller T, Phillips S: Pyelonephritis: The relationship between infection. renal scarring, and antimicrobial therapy. Kidney Int 1981,19:654.

Miller TE, North D: The cellular kinetics of the immune response in pyelonephritis. J Lab Clin Med 1971;78:891.

Miller TE, Stewart E, North JD: Immunobacteriological aspects of pyelonephritis. Contrib Nephrol 1979;16:11.

Minshew BH, Jorgensen J, Swanstrum M, et al: Some characteristics of *Escherichia coli* strains isolated from extraintestinal infections of humans. J Infect Dis 1978;137:648.

Moller JC, Kristensen IB: Xanthogranulomatous pyelonephritis. A clinicopathological study with special reference to pathogenesis. Acta Pathol Microbiol Scand 1980;88:89.

Mollier S, Descotes JL, Pasquier D, et al: Pseudoneoplastic xanthogranulomatous pyelonephritis–a typical clinical presentation but unusual diagnosis and treatment. Eur Urol 1995;27:170.

Monane M, Gurwitz JH, Lipsitz LA, et al: Epidemiologic and diagnostic aspects of bacteriuria: A longitudinal study in older women. J Am Geriatr Soc 1995;43:618.

Monson T, Kunin CM: Evaluation of a polymer-coated indwelling catheter in prevention of infection. J Urol 1974;111:220.

Morris MJ, Golovsky D, Guinness MD, et al: The value of prophylactic antibiotics in transurethral prostatic resection: A controlled trial, with observations on the origin of postoperative infection. Br J Urol 1976;48:479.

Mulvey MA, Lopez-Boado YS, Wilson CL, et al: Induction and evasion of host defenses by type I piliated uropathogenic *Escherichia coli*. Science 1998;282:1494.

Murray BE, Rensimer ER, DuPont HL: Emergence of high-level trimethoprim resistance in fecal *Escherichia coli* during oral administration of trimethoprim or trimethoprim-sulfamethoxazole. N Engl J Med 1982;306:130.

Naber KG: Use of quinolones in urinary tract infections and prostatitis. Rev Infect Dis 1989;2(Suppl 5):S13.

Nabizadeh I, Morehouse HT, Freed SZ: Hydatid disease of the kidney. Urology 1983;22:176.

Nataluk EA, McCullough DL, Scharling EO: Xanthogranulomatous pyelonephritis, the gatekeeper's dilemma: A contemporary look at an old problem. Urology 1995;45:377.

National Institute on Disability and Rehabilitation Research Consensus Statement: The prevention and management of urinary tract infections among people with spinal cord injuries. Sci Nurs 1993;10(2):49.

Naeye RL: Causes of the excessive rates of perinatal mortality and prematurity in pregnancies complicated by maternal urinary-tract infections. N Engl J Med 1979;300:819.

Najenson T, Mendelson L, Sabransky H, et al: Upper urinary tract in patients after traumatic spinal cord injury. Paraplegia 1969;7:85.

Neter E: Estimation of *Escherichia coli* antibodies in urinary tract infection: A review and perspective. Kidney Int Suppl 1975;4:S23.

Newman CGH, O'Neill P, Parker A: Pyuria in infancy, and the role of suprapubic aspiration of urine in diagnosis of infection of urinary tract. BMJ 1967;2:277.

Nickel JC, Olson ME, Costerton JW: In vivo coefficient of kinetic friction: Study of urinary catheter biocompatibility. Urology 1987;14: 501.

Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, et al: Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. Antimicrob Ag Chemother 1995;39:650.

Nicolle LE: Urinary tract infection in the elderly. J Antimicrob Chemother 1994;33:99.

Nicolle LE, Bjornson J, Harding GKM, et al: Bacteriuria in elderly institutionalized men. N Engl J Med 1983;309:1420.

Nicolle LE, Friesen D, Harding GK, Roos LL: Hospitalization for acute pyelonephritis in Manitoba, Canada during the period rom 1989 to 1992: Impact of diabetes, pregnancy, and aboriginal origin. Clin Infect Dis 1996;22:1051.

Nicolle LE, Harding GKM, Thompson M, et al: Prospective, randomized, placebo-controlled trial of norfloxacin for the prophylaxis of recurrent urinary tract infection in women. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 1032.

Nicolle LE, Mayhew WH, Bryan L: Prospective randomized comparison of therapy and no therapy for asymptomatic bacteriuria in institutionalized elderly women. Am J Med 1987;83:27.

Nicolle LE, Ronald AR: Recurrent urinary tract infection in adult women: Diagnosis and treatment. Infect Dis Clin North Am 1987;1:793.

Nielsen OS, Maigaard S, Frimodt-Moller N, et al: Prophylactic antibiotics in transurethral prostatectomy. J Urol 1981;126:60.

Nord CE: Effect of new quinolones on the human gastrointestinal microflora. Rev Infect Dis 1988;10(Suppl):193.

Norrby SR: Short-term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. Rev Infect Dis 1990;12:458.

Nowicki BJ, Martens MG, Hart A, Nowicki S: Gestational age dependent distribution of *E. coli* fimbriae in pregnant patients with pyelonephritis. Ann N Y Acad Sci 1994;730:290.

Nyren P, Runeberg L, Kostiala AI, et al: Prophylactic methenamine hippurate or nitrofurantoin in patients with an indwelling urinary catheter. Ann Clin Res 1981;13:16.

Ofek I, Beachey EH: General concepts and principles of bacterial adherence in animals and man, receptors and recognition. In Beachey EH (ed): Bacterial Adherence. London, Chapman & Hall, 1980, pp 3-29.

Ofek I, Mosek A, Sharon N: Mannose-specific adherence of *Escherichia coli* freshly excreted in the urine of patients with urinary tract infections and of isolates subcultured from the infected urine. Infect Immun 1981 ;34:708.

O'Hanley PD, et al: A globoside binding *E. coli* pilus vaccine prevents pyelonephritis. (Abstract.) Clin Res 1983;31:372A.

Old DC: Inhibition of the interaction between fimbrial hemagglutinins and erythrocytes by D-mannose and other carbohydrates. J Gen Microbiol 1972;71:149.

Olsson PJ, Black JR, Gaffney E, et al: Reversible acute renal failure secondary to acute pyelonephritis. South Med J 1980;73:374.

Ooi BS, Chen BTM: Prevalence and site of bacteriuria in diabetes mellitus Postgrad Med J 1974;50:497.

Orskov I, Ferencz A, Orskov F: Tamm-Horsfall protein or uromucoid is the normal urinary slime that traps type I fimbriated *Escherichia coli*. (Letter.) Lancet 1980;1:887.

Osca JM, Peiro MJ, Rodrigo M, et al: Focal xanthogranulomatous pyelonephritis: Partial nephrectomy as definitive treatment. Eur Urol 1997;32:375.

Osterberg E. Aberg H, Hallander HO, et al: Efficacy of single-dose versus seven-day trimethoprim treatment of cystitis in women: A randomized double-blind study. J Infect Dis 1990;161:942.

Ouslander JG, Shapira M, Schnelle JF, Fingold S: Pyuria among chronically incontinent but otherwise asymptomatic nursing home residents. J Am Geriatr Soc 1996;44:420.

Paivansalo M, Hellstrom P, Siniluoto T, et al: Emphysematous pyelonephritis: Radiologic and clinical findings in six cases. Acta Radiol 1989; 30:311.

Pappas PG: Laboratory in the diagnosis and management of urinary tract infections. Med Clin North Am 1991;75:313.

Parker J, Kunin C; Pyelonephritis in young women; A 10- to 20-year follow-up, JAMA 1973;224:585.

Parsons CL, Pollen JJ, Answar H, et al: Antibacterial activity of bladder surface mucin duplicated in the rabbit bladder by exogenous glycosaminoglycan (sodium pentosanpolysulfate). Infect Immun 1980; 27:876.

Parsons MA, Harris SC, Longstaff AJ, Grainger RG: Xanthogranulomatous pyelonephritis: A pathological, clinical and aetiological analysis of 87 cases. Diagn Histopathol 1983;6:203.

Patel R, Tanaka T, Mishkin F, et al: Gailium-67 scan: Aid to diagnosis and treatment of renal and perirenal infections. Urology 1980;16:225.

Pallerson TF, Andriole VT: Bacteriuria in pregnancy. Infect Dis Clin North Am 1987;1:807.

Patton JP, Nash DB, Abrutyn E: Urinary tract infections: Economic considerations. Med Clin North Am 1991;75:495.

Paty R, Smith AD: Gangrene and Fournier's gangrene. Urol Clin North Am 1992;19:149.

Pearman JW: Prevention of urinary tract infection following spinal cord injury. Paraplegia 1971;9:95.

Pearson NJ, McSherry AM, Towner KJ, et al: Emergence of trimethoprim-resistant enterobacteria in patients receiving long-term co-trimoxazole for the control of intractable urinary-tract infection. Lancet 1979;2:1205.

Percival A, Brumfitt W, De Louvois J: Serum-antibody levels as an indication of clinically inapparent pyelonephritis. Lancet 1964;2:1027.

Pere A, Nowicki B, Saxen H, et al: Expression of P, type-l and type IC fimbriae of *Escherichia coli* in the urine of patients with acute urinary tract infection. J Infect Dis 1987,156:567.
Pezzlo M: Detection of urinary tract infection by rapid methods. Clin Microbiol Rev 1988;1:268.
Ptau A, Rosenmann E: Unilateral chronic pyelonephritis and hypertension: Coincidental or causal relationship? Am J Med 1978;65:499.
Pfau A, Sacks T, Engelstein D: Recurrent urinary tract infections in premenopausal women: Prophylaxis based on an understanding of the pathogenesis. J Urol 1983;129:1153.
Pfau A, Sacks TG: Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infecfions during pregnancy. Clin Infect Dis 1992;14:810.
Philbrick JT, Bracikowski JP: Single-dose antibiotic treatment for uncomplicated urinary tract infections. Less for less? Arch Intern Med 1985;145:1672.
Philpot VB Jr: The bacterial flora of urine specimens from normal adults. J Urol 1956;75:562.
Pinson AG, Philbrick JT, Lindbeck GH, Schorling JB: ED management of acute pyelonephritis in women: A cohort study. Am J Emerg Med 1994;12:271.
Pitts JC, Peterson NE, Conley MC: Calcified functionless kidney in a 51-year-old man. J Urol 1981;125:398.
Plorde LL: Echinococciasis. In Harrison's Principles of Internal Medicine, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 1977, pp 1117-1118.
Pometta D, Rees SB, Younger D, et al: Asymptomatic bacteriuria in diabetes mellitus. N Engl J Med 1967;276:1118.
Poulios C: Echinococcal disease of the urinary tract: Review of the management of seven cases. J Urol 1991;145:924.
Preiksaitis JK, Thompson L, Harding GK, et al: A comparison of the efficacy of nalidixic acid and cephalexin in bacteriuric women and their effect on fecal and penurethral carriage of Enterobacteriaceae. J Infect Dis 1981;143:603.
Pylkkanen J: Antibody-coated bacteria in the urine of infants and children with their first two urinary tract infections. Acta Paediatr Scand 1978; 67:275.
Pyrah LN, Goldie W, Parsons FM, et al: Control of *Pseudomonas pyocyanea* infection in a urological ward. Lancet 1955;2:314.
Rajan N, Cao Q, Anderson BE, et al: Roles of glycoproteins and oligosaccharides found in human vaginal fluid in bacterial adherence. Infect Immun 1999;67:5027.
Ransley PG, Risdon RA: The pathogenesis of reflux nephropathy. Contrib Nephrol 1979;16:90.
Ratner JJ, Thomas VL, Sanford BA, et al: Bacteria-specific antibody in the urine of patients with acute pyelonephritis and cystitis. J Infect Dis 1981; 143:404.
Raz R, Boger S: Long-term prophylaxis with norfloxacin versus nitrofurantoin in women with recurrent urinary tract infection. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:1241.
Raz R, Stamm WE: A controlled trial in intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. N Engl J Med 1993;329:753.
Reid G: Potential preventive strategies and therapies in urinary tract infection. World J Urol 1999;17:359.
Reid G, Brooks HJ, Bacon DF: In vitro attachment of *Escherichia coli* to human uroepithelial cells: Variation in receptivity during the menstrual cycle and pregnancy. J Infect Dis 1983;148:412.
Reid G, Zorzitto ML, Bruce AW, et al: Pathogenesis of urinary tract infection in the elderly: The role of bacterial adherence to uroepithelial cells. Curr Microbiol 1984;11:67.
Resnick MI, Older RA: Diagnosis of Genitourinary Disease. New York, Thieme-Stratton, 1982.
Ribot S, Gal K, Goldblat MV, et al: The role of anaerobic bacteria in the pathogenesis of urinary tract infections. J Urol 1981;126:852.
Richet G, Mayaud C: The course of acute renal failure in pyelonephritis and other types of interstitial nephritis. Nephron 1978:22:124.
Richie JP, Nicholson TC, Hunting D, et al: Radiographic abnormalities in acute pyelonephritis. J Urol 1978;119:832.
Ries K, Kaye D: The current status of therapy in urinary tract infection in pregnancy. Clin Perinatol 1974;1:423.
Roberts JA, Domingue GJ, Martin LN, et al: Immunology of pyelonephritis in the primate model: Live versus heat-killed bacteria. Kidney Int 1981;19:297.
Roberts JA, Roth JK, Domingue GJ, et al: Immunology of pyelonephritis in the primate model. V: Effect of superoxide dismutase. J Urol 1982;128:1394.
Rocha H, Santos LCS: Relapse of urinary tract infection in the presence of urinary tract calculi: The role of bacteria within the calculi. J Med Microbiol 1969;2:372.
Ronald AR: Optimal duration of treatment for kidney infection. Ann Intern Med 1987;106:467.
Ronald AR, Jagdis FA, Harding GK, et al: Amoxicillin therapy of acute urinary infections in adults. Antimicrob Agents Chemother 1977;11:780.
Ronald AR, Nicolle LE, Harding GK: Standards of therapy for urinary tract infections in adults. Infection 1992;20(Suppl 3):S164.
Rosenberg M: Pharmacoeconomics of treating uncomplicated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 1999;11:247.
Rosenfield A, Glickman M, Taylor KJ, et al: Acute focal bacterial nephritis (acute lobar nephronia). Radiology 1978;132:553.
Roylance J, Davies ER, Alexander WD: Translumbar puncture of a renal hydatid cyst. Br J Radiol 1973;46:960.
Rubin RH, Beam TR, Stamm WE: An approach to evaluating antibacterial agents in the treatment of urinary tract infections. (Review.) Clin Infect Dis 1992:14(Suppl 2):S246.
Saginur R, Nicolle LE, Canadian Infectious Diseases Society Clinical Trials Study Croup: Single-dose compared with 3-day norfloxacin treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. Arch Intern Med 1992:152:1233.
Saiki J, Vaziri ND, Barton C: Perinephric and intranephric abscesses: A review of the literature. West J Med 1982;136:95.
Saint S: Clinical and economic consecuences of nosocomial catheter-related bacteriuria. Am J Infect Control 2000;28:68.
Saint Murtin G, Chiesa JC: "Falling snowflakes": An ultrasound sign of hydatid sand. J Ultrasound Med 1984;3:257.
Salvatierra O Jr, Bucklew WB, Morrow JW: Perinephric absces: A report of 71 cases. J Urol 1967;98:296.
Sanchez-Ramos L, McAlpine KJ, Adair CD, et al: Pyelonephritis in pregnancy: Once-a-day ceftriaxone versus multiple doses of cefazolin. Am J Obstet Gynecol 1995;172:129.
Sanford JP, Favour CB, Mao FH, et al: Evaluation of the "positive" urine culture: An approach to the differentiation of significant bacteria from contaminants. Am J Med 1956:20:88.
Sant GR: Urinary tract infection in the elderly. Semin Urol 19R7:5:126.
Savage DC: Survival on mucosal epithelia, epithelium penetration and growth in tissues of pathogenic bacteria. In Smith H, Pearce JH (eds): Microbial Pathogenicity in Man and Animals. Twenty-Second Symposium of the Society of General Microbiology. London, Cambridge, 197, pp 25-57.
Savage DC, Howie G, Adler K, et al: Controlled trial of therapy in covert bacteriuria of childhood. Lancet 1975:1:35R.
Schaeffer AJ: The role of bacterial adherence in urinary tract infections. AUA Update Series 1989:8:18.
Schaeffer AJ, Amundsen SK, Schmidt LN: Adherence of *Escherichia coli* to human urinary tract epithelial cells. Infect Immun 1979:24:753.
Schaeffer AJ, Jones JM, Duncan JL, et al: Adhesion of uropathogenic *Escherichia coli* to epithelial cells from women with recurrent urinary tract infection. Infection 1987;10:186.
Schaeffer AJ, Navas EL, Venegas MF, et al: Variation of blood group antigen expression on vaginal cells and mucus of secretor and nonsecretor women. J Urol 1994:152:R59.
Schaeffer AJ, Radvany RM, Chmiel JS: Human leukocyte antigens in women with recurrent urinary tract infections. J Infect Dis 1983: 148:604.
Schaeffer AJ, Stuppy BA: Efficacy and safety of self-start therapy in women with recurrent urinary tract infections. J Urol 1999:161:207.
Schaeffer AJ, Jones JM, Dunn JK: Association of in vitro E. coli adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary tract infections. N Engl J Med 1981:304: 1062.
Schainuck LI, Fouty R, Cutler RE: Emphysematous pyelonephritis, a new case and review of previous observations. Am J Med 1968;44:134.
Schappert SM: Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1997. Vital Health Stat 1999 13(143):I-IV, 1-39.
Schechter H, Leonard CD, Scribner BH: Chronic pyelonephritis as a cause of renal failure in dialysis candidates: Analysis of 173 patiens. JAMA 1971:216:514.
Scherf H, Kollermann MW, Busch R: Nachweis antikorperbeladener Bakterien im Urinsediment bei kindlichen Harnwegsintektionen. Monatsschr Kinderheilkd 1978;126:23.

Schiff M Jr, Glickman M, Weiss RM: Antibiotic treatment of renal carbuncle. Ann Intern Med 1977;87:305.
Schneider M, Becker JA. Staiano S. et al: Sonographic-radiographic correlation of renal and perirenal infections. AJR Am J Roentgenol 1976;127: 1007.
Schoborg TW, Saffos RO, Urdaneta L. et al: Xanthogranulomatous pyelonephritis associated with renal carcinoma. J Urol 1980;124:125.
Schwarz RH: Consideration of antibiotic therapy during pregnancy. Obstet Gynecol 1981;58:95S.
Sedor J, Mulholland SG: Hospital-acquired urinary tract infections associated with the indwelling catheter. Urol Clin North Am 1999;26:821.
Segura JW, Kelalis PP: Localized renal parenchymal intections in children. J Urol 1973;109:1029.
Sexton CC, Lowman RM. Nyongo AO, et al: Malacoplakia presenting as complele unilateral urethral obstruction. J Urol 1982;128:139.
Shapiro M, Simchen E, Izraeli S, et al: A multivariative analysis of risk factors lor acquiring bacteriuria in patients with indwelling urinary catheters tor longer than 24 hours. Infect Control 1984;5:525.
Sharp JL: The growth of *Candida albicans* during antibiotic therapy. Lancet 1954;1:390.
Sheinfeld J, Schaefter AJ, Cordon-Cardo C, et al: Association of the Lewis blood-group phenotype with recurrent urinary tract infections in women. N Engl J Med 1989:320:773.
Shetty SD, Al-Saigh A, Ibrahim IA, et al: Management of hydatid cysts of the urinary tract. Br J Urol 1992:70:258.
Shimamura T: Mechanisms of renal tissue destruction in an experimental acute pyelonephritis. Exp Mol Pathol 1981:34:34.
Shimizu S, Takimoto Y, Niimura T, et al: A case of prostatic malacoplakia. J Urol 1981;126:277.
Shortliffe LM, McNeal JE, Wehner N, et al: Persistent urinary infections in young women with bilateral renal stones. J Urol 1984;131: 1147.
Siegel JF, Smith A, Moldwin R: Minimally invasive treatment of renal abscess. J Urol 1996:155:52.
Silver TM, Kass EJ, Thornbury JR, et al: The radiological spectrum of acute pyelonephriti in adults and adolescence. Radiology 1976:118:65.
Silverblatt FJ, Dreyer JS, Schauer S: Effect of pili on susceptibility of *Escherichia coli* to phagocytes. Infect Immun 1979;24:218.
Silverman DE, Starney TA: Management of infection tones: The Stanford experience. Medicine 1983;62:44.
Siroky MB, Moylan RA, Austen G Jr, et al: Metastatic infection secondary to genitourinary tract sepsis. Am J Med 1976; 61:351.
Slotki IN, Asscher AW: Prevention of scarring in experimental pyelonephritis in the rat by early antibiotic therapy. Nephron 1982; 30:262.
Smellie JM, Edwards O. Ilunter N, et al: Vesicoureteral reflux and renal scarring. Kidney Int 1975; 8:565.
Smith H. Microbial surfaces in relation to pathogenicity. Bacteriol Rev 1977;41 :475.
Smith J, Holmgren J, Ahlstedt S, et al: Local antibody production in experimental pyelonephritis: Amount, avidity, and immunoglobulin class. Infect Immun 1974;10:411.
Smith JW, Jones SR, Kaijser B: Significance of antibody-coated bacteria in urinary sedimen in experimental pyelonephritis. J Infect Dis 1977; 135: C77
Soler R, Pombo F, Gayol A, Rodriguez J: Focal xallthograllulomatous pyelonephritis in a teenager: MR and CT finding. Eur J Radiol 1997; 24:77.
Solomon A, Braf Z, Papo J, et al: Computerized tomography in xanthogranulomatous pyelonephritis. J Urol 1983;130:323.
Sotolongo JR, Schiff H, Wultsohn MA: Radiographic findings in acute segmental pyelonephritis. Urology 1982:19:335.
Soulen MC, Fishman EK, Goldman SM, et al: Bacterial renal infection: Role of CT. Radiology 1989;171:703.
Souney P. Polk BF: Single-dose antimicrobial therapy for urinary truct infections in women. Rev Infect Dis 1982;4:29.
Sourander LB: Urinary tract infections in the aged: An epidemiological study. Ann Med Intern Fenn 1966;55(Suppl 45):7.
Sourander LB, Kasanen AA: 5-year follow-up of bacteriuria in the aged. Gerontol Clin 1972;14:274.
Sourander LB, Saarimaa H: Ettect of long-term treatment of urinary tract infection with a single dose in the evening. Chemotherapy 1975;21:52.
Spach DH, Stapleton AE, Stamm WE: Lack of circumcision increases the risk ot urinary tract infection in young men. JAMA 1992;267:679.
Sparks AK, Connor DH, Neafie RC: Echinococcosis. In Bintord CH. Connor DH (eds): Pathology of Tropical and Extraordinary Diseases. Washington, DC, The Armed Forces Institute of Pathology, 1976, pp 530-533.
Spimak JP, Resnick MI, Hampel N: Fournier's gangrene: report of 20 patients. J Urol 1984;131:289.
Stamenkovic I, Lew PD: Early recognition of potentially fatal necrotizing fasciitis: The role of frozen section biopsy. N Engl J Med 1984;310: 1689.
Stamey TA: Pathogenesis and Treatment of Urinary Tract Infections. Baltimore, Williams & Wilkins, 1980.
Stamey TA, Condy M: The diffusion and concentration of trimethoprim in human vaginal fluid. J Infect Dis 1975:131:261.
Stamey TA, Condy M, Mihara G: Prophylactic efficacy of nitrofurantoin macrocrystals and trimethoprim-sulfamethoxazole in urinary infections: Biologic effects on the vaginal and rectal flora. N Engl J Med 1977: 296:780.
Stamey TA, Fair WR, Timothy MM, et al: Serum versus urinary antimicrobial concentrations in cure of urinary-tract infections. N Engl J Med 1974;291:1159.
Stamey TA, Govan DE, Palmer JM: The localization and treatment of urinary tract infections: The role of bactericidal urine levels as opposed to serum level. Medicine 1965;44:1.
Slamey TA, Pfau A: Some functional, pathological. bacteriologic, and chemotherapeutic characteristics of unilateral pyelonephritis in man. II: Bacteriologic and chemotherapeutic characteristics. Invest Urol 1963;1: 162.
Stamm WE: Guidelines for prevention of catheter-associated urinary tract infections. Ann Intern Med 1975;82:386.
Stamm WE: When should we use urine cultures? Infect Control 1986;7: 431.
Stamm WE: Catheter-associated urinary tract infections: Epidemiology, pathogenesis, and prevention. Am J Med 1991;91(Suppl 3B):65S.
Stamm WE, Counts CW, Running KR, et al: Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. N Engl J Med 1982;307:463.
Stamm WE, Counts CW, Wagner KF, et al: Antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary tract infections: A double-blindi, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1980a;92:770.
Stamm WE, Hooton TM: Management of urinary tract infections in adults. N Engl J Med 1993;329:1328-1334.
Stamm WE, Wagner KF, Amsel R, et al: Causes of the acute urethral syndrome in women. N Engl J Med 1980b;303:409.
Stanton MJ, Maxted W: Malakoplakia: A study of the literature and current concepts of pathogenesis. J Urol 1981;125:139.
Stapleton A, Latham RH, Johnson C, et al: Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. JAMA 1990;264:703.
Stapleton A, Nudelman E, Clausen H, et al: Binding of uropathogenic *Escherichia coli* R45 to glycolipids extracted from vaginal epithelial cells is dependent on histoblood group secretor status. J Clin Invest 1992;90:965.
Stark RP, Maki DC: Bacteriuria in the catheterized patient: What quantitative level of bacteriuria is relevant? N Engl J Med 1984;311:560.
Stenqvist K, Dahlen-Nilsson I, Lidin-Janson G, et al: Bacteriuria in pregnancy: Frecuency and risk of acquisition. Am J Epidemiol 1989a;129: 372.
Stenqvist K, Lidin-Janson C, Sandberg T, et al: Bacterial adhesion as an indicator of renal involvement in bacteriuria of pregnancy. Scand J Infect Dis 1989b;21: 193.
Stover SL, Lloyd LK, Waites KB, Jackson AB: Urinary tract infection in spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1989;70:17.
Stutz P, Liehl E: Lipid A analogs aimed at preventing the detrimental effects of endotoxin. Infect Dis Clin North Am 1991;5:847.
Sullivan MN, Sutter VL, Mins MM, et al: Clinical aspects of bacteremia after manipulation of the genitourinary tract. J Intect Dis 1973;127:49.
Sun TT: Epithelial growth and differentiation: an overview. Mol Biol Rep 1996:23:1.
Sussman M, Asscher AW, Waters WE. et al: Asymptomatic significant bacteriuria in the nonpregnant woman. I: Description of a population. BMI 1969; 1 :799.
Svanborg-Eden C, Hanson LA, Jodal U, et al: Variable adherence to normal human urinary tract epithelial cells of *Escherichia coli* strains associated with various forms of urinary tract infections. Lancet 1976;2: 490.

Svanborg-Eden C, Jodal U: Attachment of *Escherichia coli* to sediment epithelial cells from urinary infection-prone and healthy children. Infect Immun 1979;26:837.

Svenson SB, Hultberg H, Kallenius C, et al: P-fimbriae of pyelonephritis *Escherichia coli*: Identification and chemical characterization of receptors. Infection 1983;11:61.

Svensson R, Larsson P, Lincoln K: Low dose trimethoprim prophylaxis in long term control of chronic recurrent urinary infection. Scand J Infect Dis 1982: 14: 139.

Sweet RL: Bacteriuria and pyelonephritis during pregnancy. Semin Perinatol 1977;1:25.

Sweet RL, Keane WF: Perinephric abscess in patients with polycystic kidney disease and undergoing chronic hemodialysis. Nephron 1979;23:237.

Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, et al: Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women. JAMA 2000;12:1583.

Tambyah PA, Maki DC: Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: A prospective study of 1,497 catheterized patients. Arch Intern Med 2000;160:678.

Tartaglione TA, Johnson CR, Brust P, et al: Pharmacodynamic evaluation of ofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole in vaginal fluid of women treated for acute cystitis. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 1640.

Teplick JC, Teplick SK, Berinson H, et al: Urographic and angiographic changes in acute unilateral pyelonephritis. Clin Radiol 1978;30:59.

Thankavel K, Madison B, Ikeda T, et al: Localization of a domain in the FimH adhesin of *Escherichia coli* type 1 fimbriae capable of receptor recognition and use of domain-specific antibody to confer protection against experimental urinary tract infection. J Clin Invest 1997;100: 1123.

Thiel C. Spuhler O: Urinary tract infection by catheter and the so-called infectious (episomal) resistance. Schweiz Med Wochenschr 1965;95:1155.

Thomas E, Hillman BJ, Stanisic T: Urinary tract infection with atypical mycobacteria. J Urol 1980;124:748.

Thomas V, Shelokov A, Forland M: Antibody-coated bacteria in the urine and the site of urinary tract infection. N Engl J Med 1974;290:588.

Thompson RB: A Short Textbook of Haematology. Philadelphia, JB Lippincott, 1969,

Thorley JD, Jones SR, Sanford JP: Perinephric abscess. Medicine 1974; 53:441.

Timmons JW, Perlmutter AD: Renal abscess: A changing concept. J Urol 1976;115:299.

Toivanen A, Kasanen A, Sundquist H, et al: Effect of trimethoprim on the occurrence of drug-resistant coliform bacteria in the faecal flora. Chemotherapy 1976;22:97.

Tolia BM, Iloreta A, Freed SZ, et al: Xanthogramulomatous pyelonephritis: Delailed analysis of 29 cases and a brief discussion of atypical presentations. J Urol 1981;126:437.

Tolia BM, Newman HR, Fruchtman B, et al: Xanthogranulomatous pyelonephrilis: Segmental or generalized disease? J Urol 1980;124: 122.

Tolkoff-Rubin NE, Wilson ME, Zuromskis BP, et al: Single dose amoxicillin therapy of acute uncomplicated urinary tract infections in women. Antimicrob Agents Chemother 1984:25:626.

Tomashefski JF, Abramowsky CR: *Candida*-associated renal papillary necrosis. Am J Clin Pathol 1981;75:190.

Trillo A, Lorentz WB, Whitley NO: Malakoplakia of kidneys simulating renal neoplasm. Urology 1977;10:472.

Truesdale BH, Rous SN, Nelson RP: Perinephric abscess: A review of 26 cases. J Urol 1977;118:910.

Turck M, Goffe B, Petersdorf RG: The urethral catheter and urinary tract infection. J Urol 1962;88:834.

Vaisanen V, Elo J, Tallgren LG, et al: Mannose-resistant haemagglutination and P antigen recognition are charactenstic of *Escherichia coli* causing primary pyelonephritis. Lancet 1981;2:1366.

VanKirk OC, Go RT, Wedel VJ: Sonographic features of xanthogranulomatous pyelonephritis. AJR Am J Roentgenol 1980;134:1035.

Vejlsgaard R: Studies on urinary infections in diabetes. IV: Significant bacteriuria in pregnancy in relation to age of onset, duration of diabetes, angiopathy and urological symptoms. Acta Med Scand 1973;193: 337.

Venegas MF, Navas EL, Caffney R, et al: Binding of type I piliated *Escherichia coli* to vaginal mucus. Infect Immun 1995;63:416.

Vordemlark JS, Modarelli RO, Buck AS: Torulopsis pyelonephritis associated with papillary necrosis: A case report. J Urol 1980;123:96.

Vosti KL,: Recurrent urinary tract infections: Prevention by prophylactic antibiotics after sexual intercourse. JAMA 1975;231:934.

Waage A, Halstensen A, Espevik T: Association between tumor necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. Lancet 1987;1:355.

Wadsworth DE, McClennan BL, Stanley RJ: CT of the renal mass. Urol Radiol 1982;48:85.

Waites KB, Canupp CK, Devivo MJ: Epidemiology and risk factors for urinary tract infection following spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1993;74:691.

Wakabayashi C, Celfand JA, Burke JF, et al: A specific receptor antagonist for interleukin I prevents *Escherichia coli*-induced shock in rabbits. FASEB J 1991;5:338.

Walkey FA, Judge TC, Thompson J, et al: Incidence of urinary infection in the elderly. Scott Med J 1967;12:411.

Walther PJ, Adriani RT, Maggio MI: Fournier's gangrene: A complication of penile prosthetic implantation in a renal transplant patient. J Urol 1987; 137:299.

Waltzer WC: The urinary tract in pregnancy. J Urol 1981;125:271.

Wan YL, Lee TY, Bullard MJ, Tsai CC: Acute gas-producing bacterial renal infection: Correlation between imaging findings and clinical outcome. Radiology 1996;198:433.

Warren JW: Catheter-associated urinary tract infections. Infect Dis Clin North Am 1987;1:823.

Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, et al: Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Clin Infect Dis 1999;29:745.

Warren JW, Anthony WC, Hoopes JM, et al: Cephalexin for susceptible bacteriuria in afebrile, long-term catheterized patients. JAMA 1982a; 248:454.

Warren JW, Muncie HL Jr, Hall-Craggs M: Acute pyelonephritis associated with bacteriuria during long-term catheterization: A prospective clinicopathological study. J Infect Dis 1988;158:1341.

Warren JW. Plan R, Thomas RJ, et al: Antibiotic irrigation and catheter-associated urinary-tract infections. N Engl J Med 1978;299:570.

Warren JW, Tenney JH, Hoopes JM, et al: A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling catheters. J Infect Dis 1982b;146:719.

Weinstein AJ: Treatment of bacterial infections in pregnancy. Drugs 1979; 17:56.

Weld KJ, Dmochowski RR: Effect of bladder management on urological complications un spinal cord injured patients. J Urol 2000;163: 768.

West DA, Cummings JM, Longo WE, et al: Role of chronic catheterization in the development of bladder cancer in patients with spinal cord injury. Urology 1999;53:292.

Weyrauch HM, Bassett JB: Ascending infection in an artificial urinary tract: An experimental study. Stanford Med Bull 1951;9:25.

Wientzen RL, McCracken GH Jr, Petruska ML, et al: Localization and therapy of urinary tract infections of childhood. Pediatrics 1979;63:467.

Wigton RS, Hoellerich VL, Omato JP, et al: Use of clinical findings in the diagnosis of urinary tract infection in women. Arch Intern Med 1985;145:2222.

Wilhelm MP, Edson RS: Antimicrobial agents in urinary tract infections. Mayo Clin Proc 1987;62:1025.

Williams JD, Reeves DS, Brumfin W, et al: The effects of bacteriuria in pregnancy on maternal health. In Brumfitt W, Asscher AW (eds): Urinary Tract Infections. London, Oxford University Press, 1973, p 103.

Winberg J, Bergstrom T, Lincoln K, et al: Treatment trials in urinary tract infection (UTI) with special reference to the effect of antimicrobials on the fecal and periurethral flora. Clin Nephrol 1973;1:142.

Witten EM, Myers GH, Utz DG: Emmett's Clinical Urography. Philadelphia, WB Saunders, 1977.

Wolach MD, MacDermott JP, DeVere White RW: Treatment and complications of Fournier's gangrene. Br J Urol 1989;64:310.

Wolfson JS, Hooper DC: Treatment of genitourinary tract infections with fluoroquinolones: Activity in vitro, pharmacokinetics, and clinical efficacy in urinary tract infections and prostatitis. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1655.

Wolfson SA, Kalmanson GM, Rubini ME. et al: Epidemiology of bacteriuria in a predominantly geriatric male population. Am J Med Sci 1965;250:168.

Wolverson MK, Jagannadharao B, Sundaram M, et al: CT as a primary diagnostic method in evaluating intraabdominal abscess. AJR Am J Roentgenol 1979;133:1089.

Wong ES, McKevitt M, Running K, et al: Management of recurrent urinary tract infections with patient-administered single-dose therapy. Ann Intern Med 1985;102:302.

Wright AJ, Walker RC, Barren DM: The fluoroquinolones and their appropriate use in treatment of genitourinary tract infections. In Ball TP, Novicki DE (eds): AUA Update Series. Houston, American Urologic Association, 1993, pp 50-55.

Wu XR, Sun TT, Medina JJ: In vitro binding of type l-fimbriated *Escherichia coli* to uroplakins la and Ib: Relation to urinary tract infections. Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93:9630.

Yamamoto S, Tsukamoto T, Terai A, et al: Genetic evidence supporting the fecal-perineal-urethral hypothesis in cystitis caused by *Escherichia coli*. J Urol 1997;157:1127.

Zacur HA, Mitch WE: Renal disease in pregnancy. Med Clin North Am 1977;61 :89.

Zhanel GG, Hoban DJ, Harding GKM: The postantibiotic effect: A review of in vitro and in vivo data. Ann Pharmacother 1991;25:153.

Zhanel GG, Ronald AR: Single dose versus traditional therapy for uncomplicated urinary tract infections. Drug Intell Clin Pharm 1988;22:21.

Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL, et al: Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-IA humam monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 1991;324:429.

Zinner SH: Bacteriuria and babies revisited. N Engl J Med 1979;300:853.

Zinner SH, Kass EH: Long-term (10 to 14 years) follow-up of bacteriuria of pregnancy. N Engl J Med 1971;285:820.

15
PROSTATITIS Y TRASTORNOS RELACIONADOS

J. Curtis Nickel

Aspectos históricos

Epidemiología

Histopatología

Etiología
- Microbiológica
- Alteración de la defensa prostática del huésped
- Micción disfuncional
- Reflejo ductal intraprostático
- Alteraciones inmunológicas
- Inflamación químicamente inducida
- Disregulación neural
- Anormalidades de la musculatura del piso pelviano
- Causa similar a la de la cistitis intersticial
- Causa psicológica
- Etiología multifactorial, pluricausal, interrelacionada

Definición y clasificación
- Clasificación tradicional
- Clasificación del National Institutes of Health (Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos)

Presentación clínica
- Categoría I. Prostatitis bacteriana aguda
- Categoría II. Prostatitis bacteriana crónica
- Categoría III. Síndrome de dolor pelviano crónico
- Categoría IV. Prostatitis inflamatoria asintomática
- Evaluación del síntoma

Evaluación del aparato urinario inferior
- Examen físico
- Examen citológico del aparato urinario inferior y técnicas de cultivo
- Urodinamia
- Endoscopia
- Ecografía transrectal
- Biopsia de próstata
- Otras evaluaciones

Tratamiento
- Antimicrobianos
- Tratamiento con bloqueantes alfa
- Agentes antiinflamatorios e inmunomoduladores
- Relajantes musculares
- Hormonoterapia
- Agentes fitoterapéuticos
- Alopurinol
- Fisioterapia
- Tratamientos mínimamente invasivos
- Cirugía

Estrategias para la evaluación y el tratamiento efectivos de pacientes con prostatitis: un algoritmo clínico

ASPECTOS HISTÓRICOS

A comienzos del siglo XX, los urológos se convencieron de que la prostatitis y sus síndromes relacionados existen como una entidad mórbida distinta (Nickel, 1999a; 2000b), separada del aumento de tamaño benigno o de la transformación maligna. Tal vez fue Legneau el primero en describir la inflamación de la próstata en 1815, pero fue Verdes en 1838 quien presentó la primera descripción precisa de la anatomía patológica de la prostatitis (Von Lackum, 1928). La era moderna que describe la presentación clínica, la anatomía patológica y la evaluación microscópica de las muestras específicas de próstata fue establecida con firmeza por Young, Gereghty y Stevens (1906) a comienzos del siglo XX. Inmediatamente después se reseñaron los estudios bacterianos y de localización citológica del tracto urinario inferior (Hitchens y Brown, 1913) y se estandarizaron alrededor de 1930 (Von Lackum, 1927, 1928; Nickel, 1930).

La forma principal de tratamiento durante la mayor parte del siglo XX fue el masaje prostático repetido (Farman, 1930; O'Conor, 1936; Henline, 1943;

Campbell, 1957). Con la introducción de la sulfanilamida en la década de 1930, el tratamiento antimicrobiano se transformó en el enfoque terapéutico más importante (Ritter y Lippow, 1938). Sin embargo, incluso en la década de 1950, se cuestionó la importancia de las células inflamatorias y las bacterias aisladas en la secreción prostática por expresión (EPS) (O'Shaughnessy y col., 1956; Bowers y Thomas, 1958; Bourne y Frishette, 1967), y en muchos casos se reconoció que los antibióticos pueden ser algo más beneficiosos que el placebo en el tratamiento de la prostatitis (Gonder, 1963).

La era moderna del manejo de la prostatitis (que continuó durante las últimas tres décadas del siglo XX) comenzó en la década de 1960 con la descripción de Meares y Stamey (1968) del estudio de localización por segmentos del tracto urinario inferior con el método de los cuatro vasos. Con esta visión, el masaje prostático quedó relegado como la base del tratamiento de la prostatitis y la antibioticoterapia se sistematizó para el porcentaje muy pequeño de pacientes con bacterias localizadas en muestras específicas de próstata. Desgraciadamente, la gran mayoría de los pacientes cuyo diagnóstico se relacionó con una causa no bacteriana continuaron sufriendo las consecuencias del lamentable manejo urológico.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la prostatitis se enfrenta con las otras dos causas importantes de enfermedad prostática: la hiperplasia benigna de próstata (HBP) y el cáncer de próstata. Un estudio importante de McNaughton-Collins y col. (1998), en los que se utilizaron los datos del National Ambulatory Medical Care Survey (Boletines Nacionales Ambulatorios del Medical Care) de 1990 a 1994, puso de manifiesto que había casi 2 millones de consultas médicas al año en los Estados Unidos con la prostatitis mencionada como diagnóstico. Alrededor del 5% de las consultas a los urólogos se informaron como enfermedades inflamatorias de la próstata (Schappert, 1994). A mediados de la década de 1990 los urólogos de Wisconsin tuvieron un promedio de 173 (mediana, 100) consultas anuales de pacientes con prostatitis (Moon, 1997). Un estudió similar realizado en Canadá mostró que los urólogos canadienses vieron un promedio de 22 (mediana, 11) pacientes con prostatitis por mes, el 38% con diagnóstico reciente (Nickel, 1998a). **La prostatitis es el diagnóstico urológico más común en los hombres menores de 50 años y el tercer diagnóstico urológico más frecuente en los mayores de esa edad (después de la HBP y del cáncer de próstata), que representa el 8% de las consultas urológicas** (Mc Naughton-Collins y col., 1998). Sobre la base tanto de un estudio de encuestas a médicos en el Condado Dane de Wisconsin (Moon, 1997), como de una encuesta de hombres más jóvenes de una unidad de la Guardia Nacional de Wisconsin (Moon, 1997), se estimó que el 5% de los hombres jóvenes (de 20 a 50 años de edad) tenía antecedentes de prostatitis. En los Países Bajos, de la Rosette y col. (1992a) comprobaron que el 4% de los encuestados presentaba antecedentes de prostatitis. Roberts y col. (1998) revisaron los archivos médicos de 2.113 hombres desde julio de 1992 a febrero de 1996 (una mediana del seguimiento de 50 meses) en la cohorte basada en la comunidad del Condado Olmsted en Minnesota y encontraron que la prevalencia global del diagnóstico médico de prostatitis era del 11%.

Muchos de estos estudios epidemiológicos están limitados por la recolección a largo plazo de médicos y pacientes y la falta de confiabilidad del diagnóstico de prostatitis hecho por el médico. Un estudio epidemiológico internacional (Reino Unido, Francia, Países Bajos, Corea), el Estudio Urepik (Boyle y col., 1998), diseñado para obtener datos referidos a la prevalencia de trastornos urológicos comunes, evaluó la prevalencia de disuria, malestar perineal y malestar peniano. Un análisis basado en el puntaje de síntomas de Nickel y Sorensen (1996) proporcionó una medida de los síntomas prostáticos en este estudio de 4.800 hombres de 40 a 79 años de edad. El 35% tuvo por lo menos un síntoma de prostatitis durante el año anterior, y en el 8% esto representó al menos un problema leve (Robertson y col., 1999). Un estudio de población, el estudio del Condado de Lennox y Addington en Canadá (Downey y col., 2000), empleó el índice de síntomas validados de prostatitis crónica de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index, NIH-CPSI) (Litwin y col., 1999) para determinar la prevalencia de síntomas de prostatitis en la población general. El NIH-CPSI se trata con más detalle en la sección "Presentación clínica". En el estudio del Condado de Lennox y Addington (Nickel, 2001a), **el 9,7% de los hombres encuestados de 20 a 74 años de edad refirió dolor o malestar en el perineo o con la eyaculación o ambos, más un puntaje del dolor total (posible 0 a 21) de 4 o más. Esa localización y nivel del dolor serían suficientes para inducir a la mayoría de los médicos a realizar un diagnóstico de prostatitis crónica (PC). En este grupo etario, el 6,6% de los hombres refirió síntomas similares durante la semana anterior con un puntaje del dolor de 8 o más, que podría colocarlos en la categoría moderada o severa.**

Tradicionalmente se consideró que la prostatitis era una enfermedad de hombres jóvenes. Los estudios epidemiológicos descritos en esta sección confirman que la prostatitis afecta a los hombres de todas las edades, a diferencia de la HBP y del cáncer de próstata, que son predominantemente enfermedades de los hombres mayores. En comparación con los hombres de 66 años o más, las posibilidades de un diagnóstico de prostatitis son 1,6, 2,6 y 2,1 veces mayores en los hombres de 18 a 35, 36 a 50 y 51 a 65 años de edad, respectivamente, en el estudio del Condado de Olmsted (Roberts y col., 1998). La prevalencia específica por edad de un diagnóstico de prostatitis asignado por un médico fue más elevada en los pacientes entre los 20 y 49 años y aumentó de nuevo en los mayores de 70 años. La probabilidad acumulativa de obtener un diagnóstico de prostatitis (aguda o crónica) alrededor de los 85 años de edad fue del 26%. Un análisis de seguimiento del estudio de Urepik (Boyle y col., 1998) puso de manifiesto que el 5,9% de los hombres entre 40 y 49 años de edad y el 6,8% de los hombres entre 70 y 79 años

refirieron síntomas moderados a intensos de prostatitis (Robertson y col., 2000). Lamentablemente, estos investigadores no evaluaron a los hombres menores de 40 años. En el estudio del Condado de Lennox y Addington (Downey y col., 2000), no hubo ninguna diferencia significativa en la prevalencia de síndrome de prostatitis en los menores de 50 años (el 11,5% refirió síntomas leves por lo menos durante la última semana) en comparación con los mayores de esa edad (el 8,5% refirió síntomas leves al menos durante la última semana).

HISTOPATOLOGÍA

Para el patólogo, la *prostatitis* se define como un aumento en el número de células inflamatorias dentro del parénquima prostático (Cotran y col., 1999). La inflamación de la próstata puede ser evidente (o no) en los pacientes con diagnóstico de prostatitis (True y col., 1999), HBP (Nickel, 1999c) o cáncer de próstata (Zhang y col., 2000) y se menciona en las series de autopsias hasta en el 44% de las muestras de tejido prostático provenientes de hombres sin ninguna enfermedad prostática concluyente (McNeal, 1968).

Una descripción de patrones de inflamación crónica bastante distintos, si bien a menudo coexistentes, ha sido aplicada a la próstata de pacientes con enfermedad prostática o sin ella. **El tipo más común de inflamación es un infiltrado linfocítico en la estroma inmediatamente adyacente a los ácinos prostáticos** (Kohnen y Drach, 1979; Nickel, 1999c). La intensidad del proceso inflamatorio varía considerablemente desde linfocitos aislados hasta nódulos linfoides densos. Con frecuencia, los infiltrados linfocíticos de la estroma coexisten con inflamación periglandular. Dentro de la estroma fibromuscular se observan láminas, grumos y en ocasiones nódulos de linfocitos y plasmocitos dispersos sin relación evidente con los conductos y los ácinos. Los infiltrados de células inflamatorias restringidos al epitelio y la luz glandular se encuentran en asociación con la prostatitis y la HBP y es un hallazgo aislado raro en los pacientes asintomáticos. Las células inflamatorias intraepiteliales pueden ser neutrófilos, linfocitos o macrófagos, o todas ellas, mientras que los neutrófilos y los macrófagos se encuentran típicamente en la luz. La figura 15-1 ilustra los diversos patrones inflamatorios observados en una muestra de próstata de un paciente con PC.

Los cuerpos amiláceos, que pueden desarrollarse a partir de los depósitos de secreciones prostáticas alrededor de una célula epitelial desprendida u otro irritante, generalmente no se asocian con inflamación a menos que aumenten bastante de tamaño como para distender u obstruir la glándula prostática (Attah, 1975). Los cálculos pueden contribuir a la inflamación de la glándula mediante la obstrucción de los conductos centrales de la próstata y de este modo impedir el drenaje, o proporcionar un nido en el que las bacterias son capaces de sobrevivir a las defensas del huésped y a los antibióticos (Meares, 1974; Roberts y col., 1997). La prostatitis granulomatosa presenta un patrón histológico inespecífico y variable por los infiltrados inflamatorios lobulares densos,

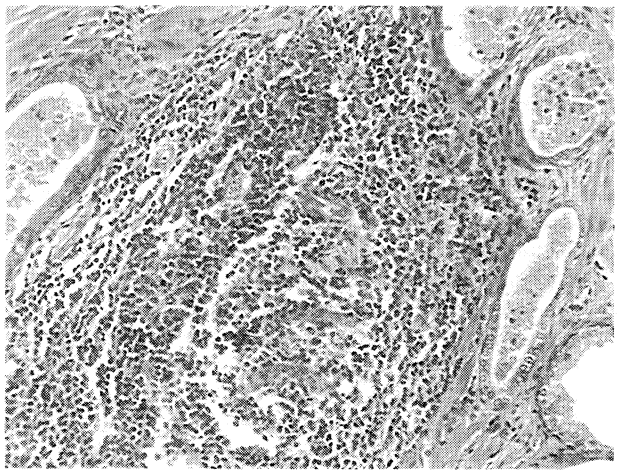


Fig. 15-1. Preparado histológico de una muestra de próstata que pone de manifiesto áreas de inflamación glandular, periglandular y de estroma (400×). (Gentileza del Dr. Alejandro Boag.)

mixtos, que incluyen gran cantidad de histiocitos, linfocitos y plasmocitos. Es posible observar la presencia de pequeños granulomas aislados, o pueden hallarse granulomas bien definidos. La inflamación prostática granulomatosa es una consecuencia común de la cirugía (Eyre y col., 1986) o del tratamiento con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) (Lafontaine y col., 1997) y un acontecimiento raro en los pacientes con tuberculosis sistémica (Saw y col., 1993).

ETIOLOGÍA

Microbiológica

Patógenos urinarios gramnegativos

La prostatitis bacteriana aguda es una infección generalizada de la próstata y se asocia con infecciones urinarias (IU) bajas y sepsis generalizada. La prostatitis bacteriana crónica se asocia con IU bajas recurrentes (es decir, cistitis) secundarias a áreas de bacterias uropatógenas que residen en la glándula prostática. Las enterobacterias, microorganismos gramnegativos, que se originan en la flora gastrointestinal, son la causa más común de prostatitis bacteriana. Los microorganismos más frecuentes son cepas de *Escherichia coli* que se identifican en el 65 al 80% de las infecciones (Stamey, 1980; López-Plaza y Bostwick, 1990; Weidner y col., 1991b). *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Klebsiella* y *Enterobacter aerogenes* se reconocen en el 10 a 15% restante (Meares, 1987; Weidner y col., 1991b).

Los factores de virulencia urinarios desempeñan un papel importante en la patogenia de la prostatitis bacteriana. Por ejemplo, las fimbrias P bacterianas se unen a los receptores uroteliales, y esto facilita su ascenso por el tracto urinario así como el establecimiento de infecciones profundas en la próstata misma (Dilworth y col., 1990; Neal y col., 1990; Andreu y col., 1997). Asimismo, la colonización del tracto urinario inferior por *E. coli* es facilitada por la presencia de fimbrias del tipo 1, también

conocidas como *fimbrias sensibles a la manosa*. El receptor es una molécula común de uromucoide uroepitelial; se demostró que esta asociación es importante en el desarrollo de cistitis en los seres humanos, y su presencia también fue documentada en la prostatitis (Correll y col., 1996). En el contexto de prostatitis puede suceder la fase de variación del pili tipo 1 durante el establecimiento de la prostatitis bacteriana aguda (Schaeffer, 1991). Las bacterias residen en la profundidad de los conductos de la glándula prostática, y cuando se ven amenazadas por las defensas del huésped y el tratamiento antimicrobiano, tienden a formar agregados (también denominados *biofilms*); esto parece ser un mecanismo protector que permite que las bacterias persistan en la próstata cuando se trata la cistitis con antibióticos (Nickel y Costeron, 1993; Nickel, 1994).

Bacterias grampositivas

Se considera que los enterococos causan entre el 5 y 10% de las infecciones documentadas de la próstata (Drach, 1974a; Meares, 1987; Bergman, 1994). Es un tema de controversia el papel que desempeñan otros microorganismos grampositivos que también son comensales en la uretra anterior (Jimenez-Cruz y col., 1984; Fowler y Mariano, 1984b). Varios autores sugirieron el papel etiológico de otros microorganismos grampositivos como *Staphylococcus saprophyticus*, estreptococos hemolíticos, *Staphylococcus aureus* y otros estafilococos coagulasa-negativos (Drach, 1974a, 1986; Bergman, 1994). Nickel y Costerton (1992) demostraron que el estafilococo coagulasa-negativo está presente en las EPS así como en la biopsia transperineal de tejido prostático de hombres con PC (por microscopia y cultivo). Si bien este estudio y otros (Carson y col., 1982; Pfau, 1983; Bergman y col., 1989; Wedren, 1989) sugirieron que los estafilococos coagulasa-negativos intervienen en la patogenia de la PC, no demostraron de manera concluyente que en realidad causaran la inflamación y el complejo sintomático en lugar de colonizar simplemente la próstata.

Bacterias anaerobias

En estudios en los que muestras específicas de próstata fueron cultivadas en anaerobiosis, las bacterias anaerobias podían ser identificas en una cantidad pequeña de pacientes (Nielsen y Justesen, 1974; Mardh y Colleen, 1975; Szoke y col., 1998). Éste no fue un hallazgo uniforme y en esencia se desconoce el papel que desempeñan esas bacterias.

Infección por Corynebacterium

Por lo general, las especies de *Corynebacterium* fueron consideradas como no patógenas para la próstata, pero se las ha sindicado como agentes etiológicos potenciales en esta enfermedad (Riegel y col., 1995; Domingue, 1998). Domingue y col. (1997) estimaron que estos gérmenes difíciles de cultivar podrían ser pasados por alto en los cultivos sistemáticos de EPS. La coloración directa de Gram de la EPS reveló cocobacilos pleomorfos gramvariables que por lo general no crecen en los medios de cultivo habituales. La presencia de estos bacilos pleomorfos también se demostró por tinciones fluorescentes con naranja de acridina. Tanner y col. (1999), mediante la reacción en cadena de la polimerasa, pudieron identificar una señal bacteriana (desde el punto de vista filogenético, microorganismos grampositivos con predominio de las especies de *Corynebacterium*) en el 65% de 17 pacientes con PC. Alrededor de la mitad de estos pacientes tendieron a responder al tratamiento antimicrobiano, mientras que no respondieron aquellos en los que no se pudo identificar las señales moleculares para estas bacterias.

Infección por Chlamydia

La evidencia que apoya el papel de *Chlamydia trachomatis* como agente etiológico en la inflamación prostática crónica es confusa y contradictoria. Mardh y Colleen (1972) encontraron que un tercio de los hombres con PC tenía anticuerpos contra *C. trachomatis* en comparación con el 3% de los controles. Shortliffe y col. (1992) comprobaron que el 20% de los pacientes con prostatitis no bacteriana presentaba títulos de anticuerpos contra clamidias en el líquido prostático. Koroku y col. (1995) detectaron inmunoglobulina A (IgA) específica contra *C. trachomatis* en el 29% de los hombres con prostatitis no bacteriana crónica. Bruce y col. (1981) determinaron que el 56% de los pacientes con "prostatitis subaguda o crónica" estaba infectado con *C. trachomatis* (examen de la primera orina de la mañana, líquido prostático o semen). En un estudio de seguimiento, Bruce y Reid (1989) hallaron que 6 de 55 hombres con prostatitis no bacteriana, incluso 31 que tenían aparentemente prostatitis por clamidias, cumplieron criterios estrictos para un diagnóstico positivo sobre la base de la identificación de los microorganismos por cultivo o inmunofluorescencia. Kuroda y col. (1989) identificaron *C. trachomatis* en la uretra del 20% de los hombres con prostatitis. Otros investigadores arribaron a conclusiones similares (Nilsson y col., 1981; Weidner y col., 1983). *Chlamydia* también se aisló en las muestras de tejido prostático. Poletti y col. (1985) aislaron *C. trachomatis* de muestras prostáticas obtenidas por biopsia transrectal por aspiración de hombres con prostatitis abacteriana no aguda. Abdelatif y col. (1991) identificaron *Chlamydia* intracelular mediante el empleo de "técnicas de hibridación in situ" en muestras de próstata transuretral del 30% de los hombres con evidencias histológicas de "prostatitis crónica abacteriana". Shurbaji y col. (1998) identificaron *C. trachomatis* en secreciones incluidas en parafina en el 31% de hombres con evidencias histológicas de prostatitis, en tanto que no se observaron en ninguno de los pacientes con HBP sin inflamación.

Si bien Mardh y Colleen (1972) sugirieron que *C. trachomatis* puede estar implicada en la tercera parte de los hombres con PC, sus estudios de seguimiento mediante cultivos y pruebas serológicas no pudieron confirmarla como agente etiológico en la prostatitis idiopática (Mardh y Colleen, 1975; Mardh y col., 1978). Shortliffe

y Wehner (1986) arribaron a una conclusión similar cuando su grupo evaluó los títulos de anticuerpos contra clamidias en el líquido prostático. El 12% de los controles (comparado con el 20% de los pacientes con prostatitis no bacteriana) tenía anticuerpos detectables. Berger y col. (1989) no recuperaron *C. trachomatis* por cultivo de la uretra en hombres con PC ni encontraron una respuesta inmune serológica o local contra *C. trachomatis* en estos pacientes. Doble y col. (1989b) no pudieron cultivar ni detectar por inmunofluorescencia *Chlamydia* en las biopsias transperineales de áreas anormales de la próstata en hombres con prostatitis crónica abacteriana. Krieger y col. (1996b) solo llegaron a identificar *Chlamydia* en el 1% de las biopsias de tejido prostático en hombres con PC. En una serie posterior Krieger y col. (2000) tampoco fue posible aislar por cultivo *Chlamydia* de muestras de uretra o próstata.

Infección por Ureaplasma

Ureaplasma urealyticum es un microorganismo común aislado de la uretra de hombres asintomáticos y pacientes con uretritis inespecífica. Weidner y col. (1980) encontraron concentraciones elevadas de *U. urealyticum* en muestras específicas de próstata en los pacientes con signos y síntomas de prostatitis abacteriana. Isaacs y col. (1993) cultivaron *U. urealyticum* de la secreción prostática en el 8% de los pacientes con prostatitis crónica no bacteriana. Fish y Danziger (1993) comprobaron concentraciones significativas de *U. urealyticum* en el 13% de los pacientes con prostatitis. El tratamiento con antibióticos específicos eliminó los microorganismos en todos los casos. Ohkawa y col. (1993a) aislaron células de *U. urealyticum* de la próstata en 18 de 143 pacientes con PC. Los antibióticos erradicaron el microorganismo en todos los casos, mejoraron los síntomas en 10 y eliminaron los leucocitos en la EPS en 4 (Ohkawa y col., 1993b).

Otros investigadores (Mardh y Colleen, 1975), mediante el empleo de técnicas similares, no pudieron identificar a *U. urealyticum* en los pacientes con prostatitis abacteriana. Los problemas en todos estos estudios fueron la ausencia de controles y el hecho de que resultó difícil evitar la posible contaminación uretral en la recolección de muestras específicas de próstata.

Otros microorganismos

Candida (Golz y Mendling, 1991; Indudhara y col., 1992) y otras infecciones micóticas como aspergilosis y coccidioidomicosis (Schwarz, 1982; Chen y Schijj, 1985; Campbell y col., 1992) fueron consideradas en la inflamación prostática. Sin embargo, en la mayoría de los casos se trató por lo general de un hallazgo aislado en pacientes inmunosuprimidos o en los que padecían una infección micótica sistémica. Los virus (Doble y col., 1991; Benson y Smith, 1992) también se señalaron en la inflamación prostática, pero no se ha emprendido ninguna evaluación sistemática del papel de estos agentes en la prostatitis. *Trichomonas* se describió en la próstata de pacientes que comunicaron síntomas similares a prostatitis (Kuberski, 1980; Gardner y col., 1996).

Microorganismos no cultivables

Hay limitaciones significativas en las técnicas de cultivo empleadas para identificar los microorganismos etiológicos asociados con la prostatitis (Lowentritt y col., 1995; Domingue, 1997; Domingue, 1998). Las bacterias pueden existir en agregados de biofilmes adheridos a las paredes ductales prostáticas o dentro de los conductos obstruidos en la próstata (Nickel y MacLean, 1998). Mediante biopsias de próstata, Nickel y Costerton (1993) observaron que el 60% de los pacientes con diagnóstico previo de prostatitis bacteriana crónica que progresó a cultivos de EPS estériles pero continuó con síntomas a pesar del tratamiento antimicrobiano tenía cultivos positivos (con un microorganismo similar al inicial) en las muestras de biopsia prostática. Berger y col. (1997) cultivaron muestras de orina y de biopsias de próstata transperineal específicamente para comensales y microorganismos con requerimientos especiales de desarrollo. Estos investigadores demostraron que en los cultivos de biopsia de próstata es más probable que los pacientes con evidencias de inflamación en la EPS tengan aislamientos bacterianos, cultivos positivos para bacterias anaerobias, recuentos bacterianos totales más elevados y más especies bacterianas aisladas que los hombres sin inflamación en la EPS. Krieger y col. (1996b), Keay y col. (1999) y Riley y col. (1998) utilizaron una combinación de métodos clínicos, de cultivo y de biología molecular (reacción en cadena de la polimerasa) y encontraron una correlación firme entre la inflamación y la EPS y la detección de rRNA 16S específico de bacterias en el tejido prostático. Tanner y col. (1999), mediante el empleo de un enfoque molecular basado en rRNA, identificaron una señal bacteriana (microorganismos grampositivos) en 11 de 17 pacientes con PC.

Se estimó que fueron identificadas menos del 10% de todas las bacterias ambientales (Domingue, 1998), de modo que es posible que microorganismos con requerimientos especiales de cultivo y los no cultivables podrían estar presentes en la próstata, y que esos microorganismos podrían participar en el proceso inflamatorio y en el desarrollo posterior de los síntomas. Una revisión cuidadosa (Nickel, 2000a) de la evidencia a favor y en contra del papel de los microorganismos, cultivables, con requerimientos especiales de cultivo o no cultivables, deja al revisor indeciso, y deben considerarse otros mecanismos etiológicos distintos de los producidos por los microorganismos.

Alteración de la defensa prostática del huésped

Los factores de riesgo que permiten la colonización o la infección bacteriana de la próstata con microorganismos potencialmente patógenos comprenden el reflujo ductal intraprostático (Kirby y col., 1982), **la fimosis** (VanHowe, 1998), **los grupos sanguíneos específicos** (Lomberg y col., 1986), **el coito anal sin protección, la IU, la epididimitis aguda** (Berger y col., 1987); **la presencia de catéteres uretrales y el catéter de drenaje con condón** (Meares, 1998); **y la cirugía transuretral, en especial en hombres que tienen orina infecta-**

da sin tratar (Meares, 1989). **La disfunción secretoria prostática, caracterizada por una alteración en la composición de la secreción prostática, puede ser diagnóstica de pacientes con prostatitis**, es decir, una disminución en los niveles de fructosa, ácido cítrico, fosfatasa ácida, cationes como cinc, magnesio y calcio, y factor antibacteriano prostático que contiene cinc, mientras que el pH, la relación entre las isoenzimas de la 5-lactato deshidrogenasa y la 1-lactato deshidrogenasa, las proteínas inflamatorias como ceruloplasmina y la fracción C3 del complemento están aumentados (Meares, 1989). También se atribuyó que estas alteraciones definidas en la función secretoria de la próstata afectan en forma adversa la naturaleza antibacteriana normal de las secreciones prostáticas. Una disminución en el factor antibacteriano prostático puede reducir la actividad antibacteriana intrínseca del líquido prostático (Fair, 1976), mientras que el pH alcalino puede dificultar la difusión de ciertos fármacos antimicrobianos básicos en el tejido y el líquido prostático (Fair y Cordonnier, 1978). Sin embargo, no se sabe si estos cambios en la composición son una causa de la inflamación o una consecuencia de ella.

Micción disfuncional

En la patogenia del síndrome de prostatitis se consideró a la obstrucción anatómica o neurofisiológica que produce patrones de flujo disfuncional de alta presión. Blacklock (1974, 1991) demostró que en algunos hombres las anormalidades anatómicas del cuello de la vejiga, de la próstata y de la uretra eran una causa predisponente para el desarrollo de prostatitis. Los estudios urodinámicos confirman que en muchos pacientes, en particular quienes presentan prostatodinia, el flujo urinario máximo y los patrones de flujo con aspecto obstructivo están disminuidos (Barbalias y col., 1983). En los estudios videourodinámicos, muchos pacientes con síndrome de prostatitis muestran una forma infundibular incompleta del cuello de la vejiga, así como características disinérgicas vesicouretrales (Kaplan y col., 1994, 1997). Esta evacuación disinérgica puede conducir a la estimulación autónoma excesiva del sistema neuronal perineopelviano con el desarrollo ulterior de un estado de dolor neuropático. Por otra parte, esta micción disfuncional de alta presión puede producir reflujo ductal intraprostático en los individuos susceptibles (véase la próxima sección).

Reflejo ductal intraprostático

El reflujo de orina y posiblemente la presencia de bacterias en los conductos prostáticos fueron señalados como los mecanismos etiológicos más importantes en la patogenia de la inflamación prostática crónica bacteriana y abacteriana. Desde el punto de vista anatómico, el drenaje ductal de la zona periférica es más susceptible que otras zonas prostáticas al reflujo ductal intraprostático (Blacklock, 1974, 1991). Kirby y col. (1982) instilaron una solución con partículas de carbono en la vejiga de hombres que tenían diagnóstico de prostatitis abacteriana. Las partículas de carbón se encontraron en los macrófagos de las EPS y en los ácinos y el sistema ductal prostáticos después de la cirugía. Persson y Ronquist (1996) observaron niveles elevados de urato y creatinina en las EPS, por lo cual supusieron que eran causados por el reflujo de orina en los conductos prostáticos.

Los cálculos prostáticos están compuestos por sustancias que solo se encuentran en la orina, no en las secreciones prostáticas (Sutor y Wooley, 1974; Ramiraz y col., 1980), evidencia adicional de que se produce reflujo urinario intraprostático que tal vez contribuye a la formación de cálculos. Si las bacterias patógenas refluyen hacia la próstata, pueden hallarse en agregados protegidos dentro de los cálculos prostáticos mismos. Los altos recuentos en los cultivos de patógenos alojados en los cálculos prostáticos fueron demostrados por Eykyn y col. (1974). Este tipo de colonización bacteriana en los agregados bacterianos protegidos o biofilmes asociados con los cálculos prostáticos puede conducir a la PC persistente y a la IU recurrente ulterior a pesar del tratamiento antibiótico aparentemente adecuado. Ludwig y col. (1994), mediante el empleo de la ecografía transrectal, demostraron que los portadores de prostatitis inflamatoria crónica tenían una frecuencia significativamente aumentada de cálculos prostáticos en comparación con los hombres sin inflamación de la próstata (prostatodinia). Se observó que la inflamación resultante de la estimulación química, bacteriana o inmunológica causa un aumento de las presiones intraprostáticas, medidas con transductores de presión insertados por vía transperineal (Mehik y col., 1999).

Alteraciones inmunológicas

En la prostatitis bacteriana, la infección activa al sistema inmune local prostático. En la prostatitis bacteriana aguda pueden detectarse en el suero y el líquido prostático IgG e IGA específicas contra el antígeno (es decir, el antígeno bacteriano) después de instalada la infección, y tras la antibioticoterapia efectiva declinan a valores normales entre los 6 y los 12 meses posteriores (Fowler y Mariano, 1984a; Meares, 1977, 1998; Kumon, 1992). Los niveles del antígeno prostático específico pueden presentar una elevación marcada durante un episodio agudo de prostatitis bacteriana (Dalton, 1989; Moon y col., 1992; Neal y col., 1992) y retornan lentamente a lo normal en el transcurso de 6 semanas, siempre que no exista recrudecimiento de la infección. En la prostatitis bacteriana crónica no se detecta elevación de la inmunoglobulina sérica, mientras que los niveles de IgA e IgG en el líquido prostático están aumentados (Shortliffe y Wehner, 1986; Kumon, 1992). Después del tratamiento antibiótico, los niveles de IgG retornan a valores normales en el curso de varios meses, pero los niveles de IgA (en particular de IgA secretoria) permanecen altos durante casi 2 años (Shortliffe y col., 1981a,b; Fowler y Mariano, 1984a). Las bacterias recubiertas por anticuerpo detectadas en la orina, la EPS y el semen son otra característica destacada de la prostatitis bacteriana crónica (Riedasch y col., 1984, 1991).

La prostatitis abacteriana puede ser secundaria a la inflamación mediada por mecanismos inmunológicos producida por algún antígeno desconocido, o quizá podría estar en relación con un proceso autoinmune. Los niveles

de anticuerpos IgA e IgM (no específicos del microorganismo) están elevados (Shortliffe y Wehner, 1996; Shortliffe y col., 1989, 1992), y en biopsias prostáticas de pacientes con PC se identificaron anticuerpos similares, así como fibrinógeno y fracción C3 del complemento (Vinje y col., 1983; Doble y col., 1990). Tanto los estudios en modelos animales (Donadio y col., 1998) como en seres humanos (Alexander y col., 1997) sugirieron que las prostatitis pueden ser un proceso autoinmune. Otras alteraciones inmunológicas específicas como la producción de citocinas (Alexander y col., 1998; Nadler y col., 2000) desempeñan un papel adicional en el proceso de la inflamación. **Cualquiera que sea el factor desencadenante, la cascada inmunológica parece tener un papel significativo en el desarrollo de prostatitis en los pacientes con inflamación prostática** (Moon, 1998; Kumon, 1999).

Inflamación químicamente inducida

Los investigadores demostraron que la orina y sus metabolitos (p. ej., urato) están presentes en la secreción prostática de los pacientes con PC (Persson y Ronquist, 1996). Estos investigadores sugirieron que la inflamación prostática y los síntomas ulteriores pueden ser causados simplemente por una inflamación inducida en forma química, secundaria a sustancias nocivas en la orina que han refluido hacia el conducto prostático.

Disregulación neural

Algunos investigadores (Zermann y col., 1999) **proponen que los trastornos sensitivos, motores o de ambos tipos compatibles con la disregulación neural del tracto urinario inferior pueden ser una consecuencia de anormalidades adquiridas en el sistema nervioso central.** Zermann y Schmidt (1999) describieron 103 pacientes con dolor pelviano crónico evaluados en una unidad neurológica especializada. Comprobaron que la mayoría tenía control consciente insuficiente de sus músculos estriados del piso pelviano inervados somáticamente. Los pacientes presentaron diversos niveles de identidad con sus músculos del piso pelviano, pero ninguno pudo demostrar la variación completa de contracción y relajación repetidas y sin esfuerzo del piso pelviano, tanto si había o no evidencia de inflamación. Los autores concluyeron que estos resultados reflejan una disociación funcional entre el SNC y los órganos blanco periféricos, los músculos del piso pelviano.

Anormalidades de la musculatura del piso pelviano

Algunos médicos creen (Anderson, 1999) que la fuente del dolor se encuentra específicamente en el área de fijación de la musculatura pélvica, el cóccix, la tuberosidad isquiática, las ramas del pubis y la fascia endopelviana. Estas áreas están inmediatamente adyacentes a la próstata y a la vejiga, y puede hallarse un punto hiperirritable o un punto gatillo miofascial doloroso a la compresión. La hipótesis es que la formación de puntos gatillo miofasciales en estas áreas se debe a anormalidades mecánicas en la cadera y las extremidades inferiores, patrones crónicos de retención de materia fecal como los que ocurren durante el entrenamiento de control de los esfínteres, abuso sexual, traumatismos menores repetidos y constipación, deportes que causan estimulación pelviana crónica, actividad sexual inusual o traumática, infecciones recurrentes o cirugía (Anderson, 1999).

Causa similar a la de la cistitis intersticial

La cistitis intersticial es un síndrome de dolor pelviano crónico (SDPC) mal definido que aparece sobre todo en las mujeres, y varios investigadores consideraron que la prostatitis crónica no bacteriana puede tener una causa similar. Desafortunadamente, la causa de la cistitis intersticial sigue siendo desconocida, pero se sugiere que los mecanismos patogénicos son muy similares a los de las causas de PC/SDPC en los hombres (Sant y Nickel, 1999). Algunos investigadores han propuesto que en pacientes con diagnóstico de prostatitis, el responsable de los síntomas es en realidad un mecanismo de cistitis intersticial, y la próstata solo está comprometida en forma indirecta (Sant y Kominski, 1997). Por cierto, en alguna medida el dolor y los síntomas miccionales de la cistitis intersticial y de la PC se superponen (Miller, 1995; Novicki y col., 1998; Sant y Nickel, 1999), y los hombres con PC tienen hallazgos citoscópicos (Berger y col., 1998) y urodinámicos (Siroky y col., 1981) muy semejantes a los de los pacientes con cistitis intersticial.

Causa psicológica

Siempre se ha considerado que los factores psicológicos desempeñan un papel importante en el desarrollo y exacerbación de los síndromes de PC. Algunos autores que investigaron la psicopatología de la PC concluyeron que este síndrome debe considerarse como un trastorno psicosomático (Mendlewich y col., 1971; Mellan y col., 1973; Keltikangas-Jarvinen y col., 1982). De la Rosette y col. (1993b) compararon un grupo de 50 pacientes con PC y un grupo de 50 pacientes observados por vasectomía, y demostraron que si bien había diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (los pacientes con PC tenían siempre puntajes superiores en los trastornos de la personalidad), estas diferencias en los puntajes fueron bastante pequeñas comparadas con las existentes entre pacientes con prostatitis y pacientes psiquiátricos. Berghuis y col. (1996) compararon 51 pacientes con PC y un grupo de 34 hombres sin ningún cuadro doloroso crónico y concluyeron que la depresión y los trastornos psicológicos son comunes entre los pacientes con PC. Egan y Krieger (1994) compararon pacientes con PC y los que habían consultado para ser tratados por dolor lumbar crónico. La depresión mayor fue más común en los pacientes con prostatitis, pero el dolor lumbar causó más depresión y ansiedad centradas somáticamente. Estos estudios más recientes demuestran que los factores psicológicos intervienen en la enfermedad, pero parece injustificado rotular a este grupo de pacientes como neuróticos o portadores de un trastorno psicopatológico.

Etiología multifactorial, pluricausal, interrelacionada

Es probable que el síndrome de PC tenga una etiología multifactorial o un espectro de mecanismos etiológicos o, con más probabilidad, una progresión o una cascada de procesos después de la acción de algún factor iniciador. La figura 15-2 describe un escenario hipotético que podría abarcar la mayoría de las causas propuestas y potencialmente interrelacionadas descritas en esta sección.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Clasificación tradicional

El sistema de clasificación tradicional se basa en el trabajo sobresaliente de Meares y Stamey (1968) que pormenorizó el diagnóstico diferencial de los síndromes de prostatitis. Este trabajo clásico describió con gran detalle los cultivos seriados (y el tratamiento) en cuatro pacientes con PC e introdujo la denominada prueba de los cuatro vasos de Meares-Stamey. Esta prueba de localización, que evalúa de manera segmentaria la inflamación y los cultivos del tracto urinario inferior masculino, se considera en detalle en la sección "Evaluación del aparato urinario inferior". **Basados en 10 años de experiencia clínica con esta prueba, Drach y col., en 1978, establecieron un sistema de clasificación que abarca cuatro categorías de prostatitis. La diferenciación de las cuatro categorías se realizó según un análisis del líquido prostático, que incluyó la microscopia (examen de glóbulos blancos, agrupaciones de células inflamatorias, detritos mucosos, cuerpos grasos ovales y macrófagos) y los cultivos (identificación tradicional de patógenos urinarios).**

La prostatitis bacteriana aguda fue diagnosticada cuando el líquido prostático era purulento desde el punto de vista clínico, había signos sistémicos de enfermedad infecciosa y se aislaron bacterias a partir del líquido prostático. La prostatitis bacteriana crónica se diagnosticó al recuperar bacterias patógenas en cantidades significativas del líquido prostático purulento en ausencia de IU simultánea o signos sistémicos significativos. La prostatitis abacteriana se diagnosticó cuando no fue posible aislar cantidades significativas de bacterias del líquido prostático, pero éste tenía sistemáticamente aspecto purulento en la observación microscópica. El diagnóstico de prostatodinia se llevó a cabo en los pacientes restantes que referían dolor persistente y molestias miccionales como en las dos categorías anteriores pero no presentaban una cantidad significativa de bacterias o aspecto purulento en el líquido prostático. Esta diferenciación clínica de los síndromes de prostatitis en la actualidad se denomina clasificación *tradicional* (cuadro 15-1).

Las limitaciones importantes de ese sistema de clasificación eran el abandono por la mayoría de los médicos de la prueba rigurosa de los cuatro vasos de Meares-Stamey (Moon, 1997; Nickel, 1998a; McNaughton-Collins y col., 1999, 2000a), la comprensión de que solo a algún paciente ocasional se le diagnosticaría prostatitis bacteriana crónica, la percepción de que los pacientes respondieron al tratamiento específico (como antibióticos) independientemente del sistema de clasificación y la verificación inicial de que en muchos casos los pacientes con síndromes de prostatitis no fueron clasificados fácilmente dentro de una de estas categorías (p. ej., pacientes en quienes los cultivos específicos fueron negativos debido al tratamiento previo con antibióticos o en quienes se consideraba que la PC tenía una causa distinta de la próstata) (Nickel, 1998a).

Clasificación del National Institutes of Health (Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos)

Las limitaciones del algoritmo del diagnóstico y el sistema de clasificación tradicionales llevaron a los National Institutes Health; (NIH) de los Estados Unidos a una reunión de consenso sobre prostatitis en Bethesda, Maryland, en diciembre de 1995. El resultado de esta reunión fue la creación de un sistema específico de clasificación de los NIH (véase cuadro 15-1) con propósitos de investigación (Krieger y col., 1999). La nueva definición reconoció que el dolor es el síntoma principal en la "prostatitis abacteriana crónica" (con evacuación variable y disfunción sexual), y era el criterio óptimo para diferenciar a los pacientes con PC de los pacientes control o de los que experimentan otros problemas genitourinarios (p. ej., HBP). **Esta clasificación difiere del sistema tradicio-**

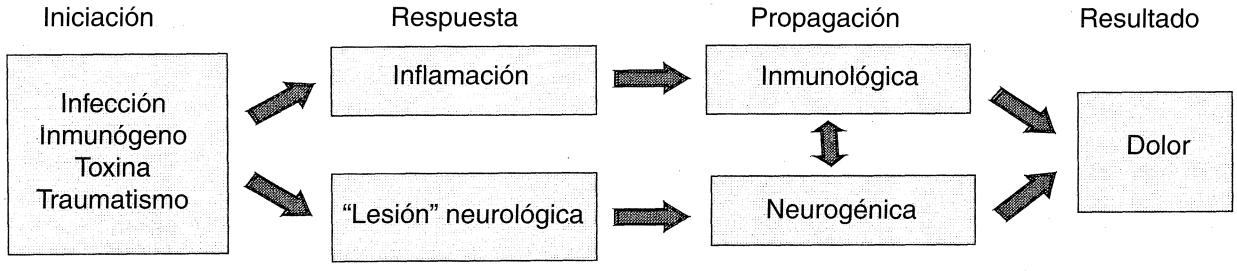


Fig. 15-2. El esquema muestra la posible causa y la patogenia de la prostatitis crónica/síndrome de dolor pelviano crónico (SDPC categoría III), que con probabilidad implican un mecanismo pluricausal, multifactorial. Un estímulo iniciador, como infección, reflujo de alguna sustancia "tóxica" o "inmunógena" de la orina, o "traumatismo" pelviano o perineal comienza una cascada de procesos, que determinan una respuesta local de inflamación o lesión neurógena (o ambas). Mecanismos inmunológicos o neuropáticos adicionales (tal vez interrelacionados) propagan o mantienen la cronicidad del acontecimiento inicial. El resultado final es la manifestación clínica de los síntomas crónicos perineales o pelvianos asociados con el dolor.

Cuadro 15-1. *Sistema de clasificación de los síndromes de prostatitis*

Tradicional	*National Institutes of Health (Institutos Nacionales de Salud)*	*Descripción*
Prostatitis bacteriana aguda	Categoría I	Infección aguda de la próstata
Prostatitis bacteriana crónica	Categoría II	Infección crónica de la próstata
N/A	Categoría III; síndrome de dolor pelviano crónico (SDPC)	Dolor genitourinario crónico en ausencia de bacterias uropatógenas localizadas en la próstata con la metodología estándar
Prostatitis abacteriana	Categoría IIIA (SDPC inflamatorio)	Cantidad significativa de glóbulos blancos en secreciones prostáticas por expresión, sedimento urinario pos masaje prostático (VB3) o semen
Prostatodinia	Categoría IIIB (SDPC no inflamatorio)	Cantidad insignificante de glóbulos blancos en las secreciones prostáticas por expresión, sedimento urinario pos masaje prostático (VB3) o semen
N/A	Categoría IV, prostatitis inflamatoria asintomática (PIA)	Glóbulos blancos (bacterias, o ambos) en secreciones prostáticas por expresión, sedimento urinario pos masaje prostático (VB3), semen o muestras histológicas de próstata

N/A, no aplicable.

nal en dos aspectos principales, las descripciones de la categoría III, SDPC, y de la categoría IV, prostatitis inflamatoria asintomática.

La categoría I es idéntica a la categoría de prostatitis bacteriana aguda del sistema de clasificación tradicional. La categoría II es igual a la clasificación de la prostatitis bacteriana crónica tradicional. La categoría III fue definida como la "presencia de dolor genitourinario en ausencia de bacterias uropatógenas detectadas por la metodología microbiológica estándar". Este síndrome se subdivide en la categoría IIIA, o SDPC inflamatorio (basado en la presencia de leucocitos abundantes en las EPS, la orina o el semen después del masaje prostático), y la categoría IIIB o SDPC no inflamatorio (donde no se observa una cantidad importante de leucocitos en las muestras similares). La categoría IV, o prostatitis inflamatoria asintomática, se refiere a uno de los problemas y omisiones principales del sistema de clasificación tradicional. Los pacientes son clasificados como prostatitis categoría IV por la presencia de importantes cantidades de leucocitos (o bacterias o ambos) en las muestras específicas de próstata (EPS, semen y tejido de biopsia) en ausencia de dolor pelviano crónico típico. Esto incluiría la inflamación detectada en las muestras histológicas, los pacientes con HBP o cáncer de próstata y las muestras de semen de pacientes con infertilidad.

La NIH International Prostatitis Collaborative Network se reunió en Washington en 1998 y confirmó el valor de este sistema de clasificación, no solo en estudios de investigación clínica sino también en la práctica clínica (Nickel, 1999d).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Categoría I. Prostatitis bacteriana aguda

La prostatitis bacteriana aguda, categoría I, es una enfermedad infecciosa rara pero importante del tracto urinario inferior. Se caracteriza por un comienzo agudo de dolor combinado con síntomas de evacuación irritativa u obstructiva en un paciente con manifestaciones de una enfermedad febril sistémica. Típicamente, el paciente refiere polaquiuria y urgencia miccional y disuria. Los síntomas comunes de evacuación obstructiva son dificultad al inicio de la micción, escasa interrupción de la micción, estranguria e incluso retención urinaria. El paciente refiere dolor perineal y suprapúbico y puede tener dolor o malestar asociado en los genitales externos. Además, suele haber síntomas sistémicos importantes como fiebre, escalofríos, malestar general, náuseas y vómitos, e incluso septicemia franca con hipotensión. La combinación y la intensidad de los síntomas en la categoría I, prostatitis bacteriana aguda, varían entre los distintos pacientes.

Categoría II. Prostatitis bacteriana crónica

El indicio más importante para el diagnóstico de la categoría II, prostatitis bacteriana crónica, es un antecedente de IU recurrente documentada. Entre el 25 y el 43% de los pacientes diagnosticados con prostatitis bacteriana crónica mediante la prueba de los cuatro vasos tuvo antecedentes de IU recurrente (Weidner y Ludwig, 1994; Wright y col., 1994). Los pacientes pueden estar relativamente asintomáticos entre los episodios agudos, o pueden presentar un antecedente prolongado de SDPC que se describe con detalle en la sección siguiente. La prevalencia de la prostatitis bacteriana oscila del 5 al 15% de los casos de prostatitis (Schaeffer y col., 1981; Weidner y Ludwig, 1994; Krieger y Egan, 1991). En una de las series clínicas más grandes, Weidner y col. (1991b) encontraron bacteriuria importante en el 4,4% de los pacientes con síntomas de PC.

Categoría III. Síndrome de dolor pelviano crónico

Los síntomas de presentación de la categoría IIIA, SDPC inflamatoria (prostatitis crónica no bacteriana), son indistinguibles de los de los pacientes de la categoría IIIB, enfermedad no inflamatoria (prostatodinia). Los síntomas experimentados por los pacientes con PC/SDPC fueron estudiados en detalle por Krieger y col. (1996a). Los autores evaluaron a 50 pacientes con PC observados en una clínica de prostatitis (comparados

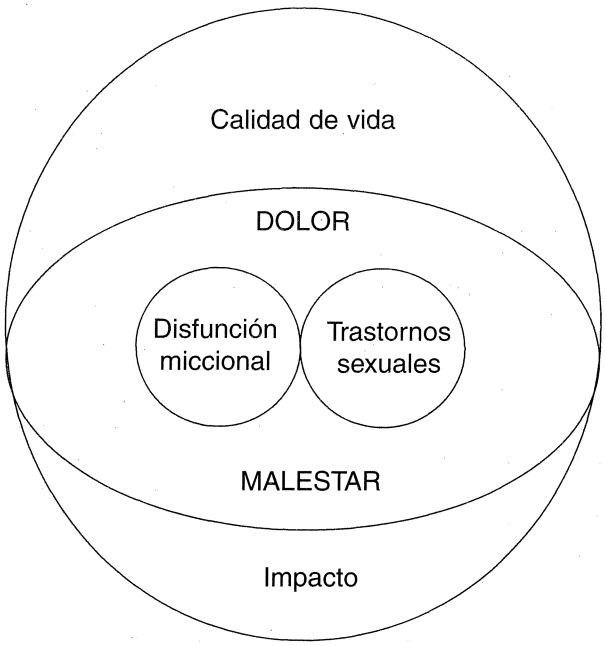


Fig. 15-3. Diagrama de Venn que demuestra las relaciones importantes que existen en la prostatitis crónica/SDPC (categoría III).

con 75 pacientes control). Alexander y Trissel (1996) encuestaron por internet una cohorte de 163 pacientes con prostatitis. Los síntomas fueron mejor definidos en el desarrollo de puntajes de síntomas de prostatitis de Neal y Moon (1994), Brahler y col. (1997), Krieger y col. (1996a), y Nickel y Sorensen (1996). **El síntoma predominante en todos estos estudios fue el dolor, que por lo general se localizaba en el periné, región suprapúbica y pene, pero también podía asentar en los testículos, la ingle o la región lumbar. El dolor durante la eyaculación o después de ésta es una característica preponderante en muchos pacientes. Los síntomas miccionales irritativos u obstructivos, como urgencia, polaquiuria, dificultad al inicio y escasa interrupción del flujo urinario, están asociados con este síndrome en muchos pacientes.** La disfunción eréctil se informa en pacientes con SDPC, pero no es una característica patognomónica del síndrome. Por definición, éste se transforma en crónico después de 3 meses de duración. Los síntomas tienden a aumentar y menguar con el tiempo; sin embargo, se desconoce la historia natural del síntoma complejo de la PC con el transcurso de los años.

Es importante el impacto de esta enfermedad en el estado de salud. La calidad de vida de muchos pacientes con diagnóstico de PC/SDPC se deteriora. Wenninger y col. (1996) emplearon una medición del estado de salud genérico, el "perfil del impacto de la enfermedad" (Sickness Impact Profile), y demostraron que los puntajes promedio estaban dentro de las variaciones de puntajes informados en la literatura para los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho o enfermedad de Crohn. McNaughton-Collins y col. (2000) emplearon instrumentos similares para valorar la calidad de vida en el NIH Chronic Prostatitis Cohort de casi 300 pacientes y confirmaron este hallazgo. Los investigadores observaron que el componente de salud mental estaba más afectado que el componente físico en la evaluación de la calidad de vida. En la figura 15-3 se presenta el diagrama de Venn que ilustra la interrelación de dominios multifactoriales de la experiencia PC/SDPC.

Categoría IV. Prostatitis inflamatoria asintomática

Por definición, la categoría IV, prostatitis inflamatoria asintomática, no causa síntomas. Los pacientes presentan HBP, una elevación del nivel de antígeno prostático específico, cáncer de próstata o infertilidad. La microscopia ulterior de las EPS o del semen y el examen histológico de escamas celulares de la HBP, de muestras del cáncer de próstata o de biopsias prostáticas revelan evidencia de inflamación.

Evaluación del síntoma

En un síndrome como PC/SDPC en el que los parámetros objetivos de la enfermedad se desconocen, son contradictorios o no están convalidados, los resultados de la evaluación adquieren una importancia fundamental. En un síndrome definido sobre todo por la complejidad de los síntomas, el análisis de los síntomas específicos similares a prostatitis, la calidad de vida, el estado funcional del paciente y la satisfacción de éste con respecto a la atención médica podría dar como resultado no solo una mejor evaluación del paciente con prostatitis, sino también el seguimiento de progresos terapéuticos. Los índices de los síntomas corroborados en forma científica mejoran la atención de los pacientes y al mismo tiempo facilitan la toma de decisiones clínicas en lo que atañe a la comparación de los resultados de ensayos clínicos. Desde comienzos de la década de 1990 se describieron varios índices de síntomas diferentes en investigación clínica y solo se emplearon en forma esporádica en la práctica clínica de la prostatitis (McNaughton-Collins y O'Leary, 1999).

1. Un protocolo de cuatro preguntas desarrollado por Neal y Moon (1994) para el uso en un estudio de bloqueantes alfa de diversas marcas comerciales para el tratamiento de la PC
2. Un cuestionario de 10 puntos referido a la frecuencia del síntoma y uno de 10 puntos respecto de su intensidad desarrollado originalmente por Nickel y Sorenson (1996) para uso en un ensayo canadiense, controlado, doble ciego aleatorizado de tratamiento transuretral térmico con microondas transuretral para la PC
3. Un protocolo de 21 puntos para evaluar el dolor, la disfunción sexual y los síntomas miccionales en forma estandarizada, desarrollado por Krieger y col. (1996a) en la Universidad de Washington
4. Una escala de 18 ítems de síntomas de prostatitis desarrollado por Brahler y col. (1997) en Alemania
5. Una tarjeta de puntaje de 10 ítems utilizada por Chiang y col. (1997) en un estudio piloto de ablación transuretral con aguja en el tratamiento de la prostatitis abacteriana para evaluar los resultados del tratamiento

Si bien cada uno de estos índices basados en los síntomas tuvo éxito en el momento en el que fue desarrollado para el propósito o estudio específico, ninguno se consideró ideal para el uso en investigación o en la práctica clínica, porque no estaban ratificados por las normas rigurosas que en la actualidad deben reunir para una enfermedad urológica aceptada, es decir, índice específico (O'Leary y col., 1992).

La NIH Chronic Prostatitis Collaborative Research Network de los Estados Unidos desarrolló un instrumento reproducible y válido con el propósito de medir los síntomas y la calidad de vida en la PC para el uso en los protocolos de investigación así como en la práctica clínica (Litwin y col., 1999). Los pasos seguidos en el desarrollo del NIH-CPSI abarcaron una revisión sistemática de la literatura, grupos de enfoque, comprobación cognoscitiva, un panel de revisión de especialistas, una prueba de confirmación y el análisis psicométrico. El índice final consiste en nueve preguntas dirigidas a los tres dominios más importantes de la experiencia con PC. El dolor (que es el síntoma principal de PC/SDPC) fue pesquisado en cuatro preguntas que se centraron en su localización, intensidad y frecuencia. La función urinaria, el segundo componente más importante de los síntomas de los pacientes, se investigó en dos preguntas, una acerca de la función irritativa y la otra referida a la función obstructiva. La calidad de vida o el impacto sobre ésta se determinó mediante tres preguntas adicionales referidas al efecto de los síntomas en las actividades diarias. La comunidad internacional de investigación sobre prostatitis aceptó actualmente el NIH-CPSI (fig. 15-4) como una medida válida del resultado (Nickel, 1999d) y se está traduciendo en varios idiomas además del inglés. El índice por síntoma también demostró su utilidad en la evaluación y el seguimiento de pacientes en la práctica urológica clínica general (Nickel, 1999b).

EVALUACIÓN DEL APARATO URINARIO INFERIOR

Examen físico

El examen físico es una parte importante de la evaluación de un paciente con prostatitis, pero por lo general no es útil para establecer un diagnóstico definitivo o una clasificación. Ayuda a descartar otras anormalidades perineales, anales, neurológicas, pelvianas o prostáticas, y es una parte integral de la evaluación del tracto urinario inferior cuando se obtienen muestras específicas de próstata.

En la categoría I, prostatitis bacteriana aguda, el paciente puede presentarse con síntomas de toxicidad sistémica, es decir, rubor facial, fiebre, taquicardia, taquipnea e incluso hipotensión. El paciente por lo general refiere dolor suprapúbico y quizás tiene retención urinaria aguda detectable. El dolor perineal y el espasmo del esfínter anal pueden complicar el examen digital del recto. La próstata en sí, se describe en general como caliente, esponjosa y extremadamente sensible a la palpación. Se considera que la expresión de líquido prostático es totalmente innecesaria y tal vez perjudicial.

El examen físico del paciente de la categoría II, prostatitis bacteriana crónica y categoría III SDPC no suele presentar características dignas de mención. El examen cuidadoso y la palpación de genitales externos, ingle, periné, cóccix, esfínter anal externo (tono) y paredes laterales pelvianas internas pueden determinar áreas de dolor o malestar importante. **El examen digital del recto debe realizarse después que el paciente haya aportado muestras de orina con antelación al masaje prostático (véase más adelante). La próstata puede ser normal en cuanto al tamaño y la consistencia, y también se ha descrito como aumentada de tamaño y esponjosa (definida sin precisión por el autor como más blanda que lo normal). El grado de dolor desencadenado durante la palpación prostática es variable y no ayuda a la diferenciación de un síndrome de prostatitis.** Se debe investigar cuidadosamente la presencia de nódulos antes de realizar un masaje prostático vigoroso para la obtención de muestras específicas (EPS y muestra de orina posmasaje prostático).

Examen citológico del tracto urinario inferior y técnicas de cultivo

En pacientes que se presentan con la categoría I, prostatitis bacteriana aguda, el cultivo de orina es la única evaluación de laboratorio requerida del tracto urinario inferior. Se sugirió que el masaje prostático vigoroso necesario para producir EPS puede exacerbar el cuadro clínico, si bien estos temores nunca fueron ratificados en la literatura. En una muestra de la porción media de la orina se hallará leucocitosis importante y bacteriuria microscópica, y los cultivos por lo general revelarán patógenos urinarios típicos. Los hemocultivos pueden mostrar el mismo microorganismo.

En 1968, Meares y Stamey describieron la técnica de recolección de orina clásica de los cuatro vasos para distinguir las infecciones de la uretra, la vejiga y la próstata en los hombres con CP, y durante 3 décadas fue el "método de referencia" o "patrón oro" para la evaluación de este síndrome del tracto urinario inferior. La muestra de evacuación vesical 1 (EV1) incluye los primeros 10 mL de orina y representa la muestra uretral. La muestra de evacuación vesical 2 (EV2) es similar a la recolección de la parte media de la micción y representa la orina de la vejiga. La EPS debe recolectarse directamente en un recipiente estéril durante el masaje prostático. La muestra de evacuación vesical 3 (EV3), los primeros 10 mL de orina evacuada después del masaje prostático, incluye cualquier EPS atrapada en la uretra prostática. Las tres muestras de orina se centrifugan durante 5 minutos y el sedimento se examina con objetivo de gran aumento para evaluar los leucocitos (incluso los agregados de leucocitos), macrófagos, cuerpos grasos ovales, eritrocitos, bacterias e hifas de hongos. De manera similar, puede realizarse la observación en fresco de una gota de EPS con un cubreobjetos. Las cuatro muestras se envían al laboratorio para realizar el cultivo cuantitativo. La figura 15-5 ilustra la técnica e interpretación de la prueba de los cuatro vasos. La categoría II, prostatitis bacteriana crónica, se diagnostica si hay un aumento

Índice de síntomas de prostatitis crónica de NIH (NIH-CPSI)

Dolor o malestar

1. En la última semana, ¿usted ha experimentado algún dolor o malestar en las siguientes zonas?

	Sí	No
a. Área entre el recto y los testículos (periné)	❑ 1	❑ 0
b. Testículos	❑ 1	❑ 0
c. Punta del pene (no relacionado con la micción)	❑ 1	❑ 0
d. Debajo de la cintura, en el área púbica o vesical	❑ 1	❑ 0

2. En la última semana, usted ha experimentado:

	Sí	No
a. Dolor o ardor durante la micción	❑ 1	❑ 0
b. Dolor o malestar durante el clímax sexual (eyaculación) o después del orgasmo	❑ 1	❑ 0

3. ¿Con qué frecuencia tuvo dolor o malestar en algunas de esas zonas en la última semana?

❑ 0 Nunca
❑ 1 Raras veces
❑ 2 Algunas veces
❑ 3 A menudo
❑ 4 Por lo general
❑ 5 Siempre

4. ¿Qué cifra describe mejor su dolor o malestar PROMEDIO en los días que usted lo ha tenido durante la última semana?

❑	❑	❑	❑	❑	❑	❑	❑	❑	❑	❑
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sin dolor									Dolor tan intenso como pueda imaginarlo	

Micción

5. ¿Con qué frecuencia ha tenido una sensación de no evacuar por completo la vejiga después de haber terminado la micción durante la última semana?

❑ 0 Nunca
❑ 1 Menos de 1 cada 5 veces
❑ 2 Menos de la mitad de las veces
❑ 3 Cerca de la mitad de las veces
❑ 4 Más de la mitad de las veces

6. ¿Cuán a menudo tuvo que orinar de nuevo antes de las 2 horas de haber orinado en la última semana?

❑ 0 Nunca
❑ 1 Menos de 1 cada 5 veces
❑ 2 Menos de la mitad de las veces
❑ 3 Cerca de la mitad de las veces
❑ 4 Más de la mitad de las veces

Impacto de los síntomas

7. ¿En qué magnitud sus síntomas le impidieron realizar las tareas que usted normalmente haría durante la última semana?

❑ 0 Nada
❑ 1 Solo un poco
❑ 2 Algo
❑ 3 Mucho

8. ¿Cuánto pensó acerca de sus síntomas en la última semana?

❑ 0 Nada
❑ 1 Solo un poco
❑ 2 Algo
❑ 3 Mucho

Calidad de vida

9. Si fuera a pasar el resto de su vida con los síntomas de la manera en que fueron durante la última semana, ¿cómo se sentiría al respecto?

❑ 0 Contento
❑ 1 Complacido
❑ 2 En general satisfecho
❑ 3 Mixto (casi igual satisfecho y descontento)
❑ 4 En general descontento
❑ 5 Triste
❑ 6 Mal

Puntaje de los dominios de los síntomas indicadores de prostatitis crónica del NIH

Dolor: Total de ítem: 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 3 y 4 = ____

Síntomas urinarios: Total de ítem 5 y 6 = ____

Impacto en la calidad de vida: Total de ítems 7, 8 y 9 = ____

Fig. 15-4. El Índice de Síntomas de Prostatitis Crónica de los National Institutes of Health (NIH-CPSI) comprende los tres dominios más importantes de la prostatitis: dolor (localización, frecuencia e intensidad), micción (síntomas irritativos y obstructivos) y calidad de vida (incluso el impacto). Este índice es útil en los estudios de investigación y en la práctica clínica. (De Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ, et al: The NIH Chronic Prostatitis Symptom Index [NIH-CPSI]: Development and validation of a new outcome measure. J Urol 1999;162:369-375.)

de 10 veces en la cantidad de bacterias en las muestras EPS o EV3 comparadas con EV1 y EV2. En un paciente que tiene cistitis aguda esta localización es imposible, y en tal caso, puede ser tratado con un ciclo corto (1 a 3 días) de tratamiento a base de antibióticos como nitrofurantoína, la que tiene una penetración deficiente en la próstata pero erradica la bacteriuria de causa vesical. La localización ulterior de bacterias en la orina obtenida después del masaje prostático o EPS es diagnóstica de la prostatitis categoría II. La categoría IIIA, SDPC (prostatitis crónica abacteriana), se diagnostica cuando no se obtiene desarrollo de bacterias patógenas urinarias en cultivos pero hay leucocitosis excesiva (por lo general definida como más de 5 a 10 glóbulos blancos por campo de gran aumento) en la muestra específica de próstata (EPS o EV3 o ambas). La categoría IIIB, SDPC (prostatodinia), es diagnosticada cuando los cultivos de patógenos urinarios son negativos y no hay leucocitosis significativa en el examen microscópico de la EPS o en el sedimento de EV3.

Si bien la prueba de los cuatro vasos sigue siendo el método de referencia para la evaluación diagnóstica de los pacientes con prostatitis, numerosos trabajos (Moon, 1997; Nickel, 1998a; McNaughton-Collins y col., 1999;

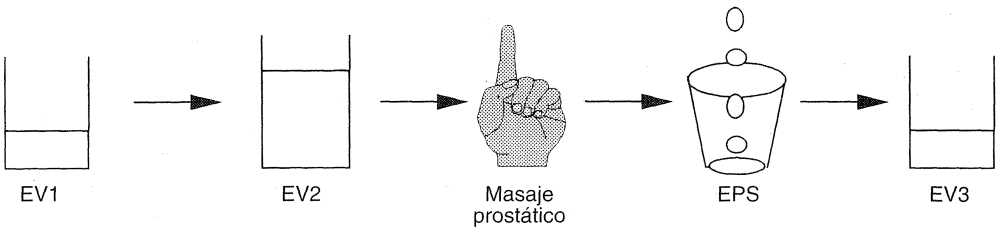


Fig. 15-5. Técnica y representación de la prueba de localización del tracto urinario inferior de los cuatro vasos de Meares-Stamey para la prostatitis crónica y el síndrome de dolor pelviano crónico. CAT, categoría; EPS, secreción prostática por expresión; EV, evacuación vesical; Leuco, leucocitos.
* Si el cultivo es positivo, se considerará la repetición después de un ciclo corto de antibióticos (véase el texto).

Prueba de los cuatro vasos (prueba de Meares-Stamey)

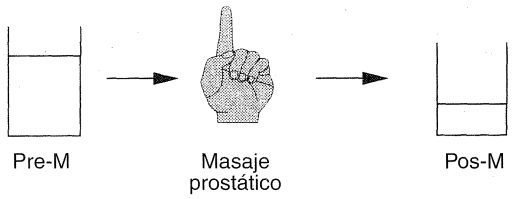
Clasificación	Muestra	EV1	EV2	EPS	EV3
CAT II	Leuco	–	+/– *	+	+
	Cultivo	–	+/– *	+	+
CAT IIIA	Leuco	–	–	+	+
	Cultivo	–	–	–	–
CAT IIIB	Leuco	–	–	–	–
	Cultivo	–	–	–	–

McNaughton-Collins y col., 2000a) confirmaron que los médicos han abandonado en gran medida esta evaluación rigurosa laboriosa y costosa. **La prueba del premasaje y posmasaje (o prueba de dos vasos), sugerida en un comienzo por Weidner y Ebner** (1985) **y difundida por Nickel** (1995, 1996, 1997a), **es un método de screening simple y eficaz en relación con los costos para categorizar a los pacientes con PC.** El paciente proporciona una muestra de la porción intermedia de la orina y una muestra de orina (los 10 mL iniciales) después del masaje prostático. La microscopia (sedimento) y el cultivo de estas muestras de orina permite la categorización de la mayoría de los pacientes con PC. La figura 15-6 ilustra la técnica y la interpretación de la prueba de los dos vasos, premasaje y posmasaje.

En una serie personal retrospectiva y una revisión de series en la bibliografía, Nickel (1997a) comprobó que esta prueba tenía una sensibilidad y una especificidad del 91% comparada con el método de referencia de Meares-Stamey. Se consideró que sus limitaciones se deben a la exclusión de las muestras uretrales y de las EPS. Sin embargo, Krieger y col. (2000) demostraron que en los pacientes sin uretritis clínica los hisopados uretrales son más eficaces para establecer inflamación uretral que EV1. Pero, en esta serie de 235 pacientes, solo el 3% tenía más de un glóbulo blanco por campo de gran aumento. Por consiguiente, las muestras uretrales raras veces detectaron inflamación uretral importante y por excepción los microorganismos cultivados no modificaron el manejo del tratamiento clínico en los pacientes con prostatitis (sin uretritis clínica). En el mismo estudio (Krieger y col., 2000) los investigadores compararon la EPS con la orina posmasaje prostático y demostraron que el examen de la EPS detectó el 76%, mientras que el examen de la orina posmasaje detectó el 82% de los pacientes que tenía inflamación en una o ambas pruebas. Ludwig y col. (2000), en una serie de 328 pacientes en quienes se obtuvieron EPS y EV3, demostraron que EV3 es casi tan exacta como EPS (92% de sensibilidad; 99% de especificidad) para detectar una inflamación prostática específica. Sin embargo, se trata solo de una prueba de screening, y en los pacientes en quienes es importante localizar las bacterias en la próstata en comparación con las localizadas en la uretra (p. ej., pacientes con infecciones urinarias recurrentes, sospecha de anormalidad uretral) es muy útil realizar un seguimiento con EV1 o hisopado uretral. Si los microorganismos uretrales típicos se localizan en la próstata cuando se utiliza la prueba premasaje y posmasaje y el médico se inclina a considerarlos patógenos y, en consecuencia, tratar a los pacientes, son adecuadas las muestras uretrales y la EPS para localizar definitivamente las bacterias específicas en la próstata. Como regla general, siempre es mejor examinar por microscopia la EPS (si puede ser obtenida).

Consideraciones microbiológicas

Ambos sistemas de clasificación, el tradicional y el de NIH, dependen del cultivo de los patógenos urinarios habituales. Las enterobacterias (p. ej., *E. coli, Serratia, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas*) representan los patógenos urinarios más comunes, seguidos por los



Prueba de los dos vasos (PPPM)

Clasificación	Muestra	Pre-M	Pos-M
CAT II	Leuco	+/– *	+
	Cultivo	+/– *	+
CAT IIIA	Leuco	–	+
	Cultivo	–	–
CAT IIIB	Leuco	–	–
	Cultivo	–	–

Fig. 15-6. Técnica e interpretación de la prueba de localización en el tracto urinario inferior de los dos vasos, premasaje y posmasaje, para la prostatitis crónica y CPPS. CAT, categoría; Pos-M, posmasaje; PPPM, prueba premasaje y posmasaje; Pre-M, premasaje; Leuco, leucocitos.
* Si el cultivo es positivo, se considerará la repetición después de un ciclo corto de antibióticos (véase el texto).

enterococos grampositivos. Sin embargo, como se mencionó en la sección "Etiología", otros microorganismos grampositivos que típicamente colonizan la uretra (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Corynebacterium* y *Bacteroides*) pueden localizarse en las muestras de próstata, incluso de semen (> 10 veces el recuento de unidades formadoras de colonias en las muestras específicas de próstata comparadas con las muestras obtenidas antes del masaje prostático), y su asociación con el síntoma complejo de inflamación prostática permanece sin ser aclarado. Hasta el momento, estos pacientes son aún clasificados como pertenecientes a la categoría III SDPC, pero a medida que se dispongan de más resultados de investigación, esto puede cambiar en relación con el mayor conocimiento acerca de la patogenicidad bacteriana en la próstata.

Consideraciones citológicas

La diferenciación de los dos subtipos de SDPC categoría III depende del examen citológico de la orina, de las EPS, o de ambas. Las muestras de orina se centrifugan durante 5 minutos y el sedimento se resuspende bajo un cubreobjetos y se examina con microscopio de gran aumento (300× a 400×) mientras que la preparación en fresco de una gota de EPS se examina bajo un cubreobjetos con el mismo aumento. Tradicionalmente, los glóbulos blancos se informaron como la cantidad de leucocitos observados por campo con gran aumento (fig. 15-7). No hay ningún punto de corte convalidado respecto del número de glóbulos blancos por campo de gran aumento que se requiere para diferenciar un SDPC inflamatorio de uno no inflamatorio. Si bien los límites sugeridos oscilaron entre 2 (Anderson y Weller, 1979) y 20 (Blacklock y Beavis, 1974), el consenso parece estar a favor de 10 glóbulos blancos por campo de gran aumento en las EPS como el nivel superior normal (Meares y Stamey, 1968; Pfau y col., 1978; Schaeffer y col., 1981). Pero las células inflamatorias en las EPS fluctúan con el tiempo (Anderson y Weller, 1979; Schaeffer y col., 1981) y la frecuencia de la eyaculación (Jameson, 1967; Yavascaoglu y col., 1999). Una desventaja de observar una gota de líquido prostático o sedimento de orina es que las células pueden agruparse o agregarse, lo cual hace casi imposible la cuantificación. Asimismo, una muestra no coloreada permite la diferenciación del tipo de glóbulo blanco presente (p. ej., leucocitos polimorfonucleares, linfocitos, monocitos, macrófagos). Si se requiere exactitud (es decir, investigación), el recuento de glóbulos blancos puede efectuarse en un hemacitómetro (de modo que puedan ser cuantificados como células por milímetro cuadrado) y luego teñirse para diferenciar el subtipo de célula inflamatoria (Anderson y Weller, 1979).

Se desconoce la importancia clínica de agregar el examen citológico de las muestras de semen (que es difícil sin las técnicas de coloraciones especiales). Por cierto, el examen de semen aumenta el porcentaje de pacientes identificados como pertenecientes a la categoría inflamatoria IIIA SDPC (Krieger y col., 2000).

Urodinamia

El dolor es el síntoma dominante en los pacientes que presentan PC/SDPC, pero una constelación amplia de síntomas irritativos y de evacuación obstructiva se asocia con este síndrome. Las causas propuestas como determinantes de los síntomas irritativos persistentes y de la evacuación obstructiva son la disinergia del músculo detrusor del cuello vesical o del esfínter externo, la obstrucción uretral proximal o distal, y la fibrosis o la hipertrofia del cuello vesical (Orland y col., 1985; Blacklock, 1974, 1986; Bates y col., 1975; Theodorou y col., 1999). Estas anormalidades pueden ser aclaradas y diagnosticadas mediante los estudios urodinámicos, en particular la videourodinamia. Otros autores sugirieron que hombres con disfunción primaria de la micción fueron diagnosticados de manera errónea como portadores de PC (Webster y col., 1980; Siroky y col., 1981; Murnaghan y Millard, 1984). Siroky y col. (1981) informaron que según estudios urodinámicos el 50% de 47 hombres con síntomas miccionales recurrentes, dolor perigenital o ambos, previamente diagnosticados como PC, tenía arreflexia de la vejiga con falta de relajación del piso perineal (espasmo del músculo estriado), y otro 36% tenía hiperreflexia

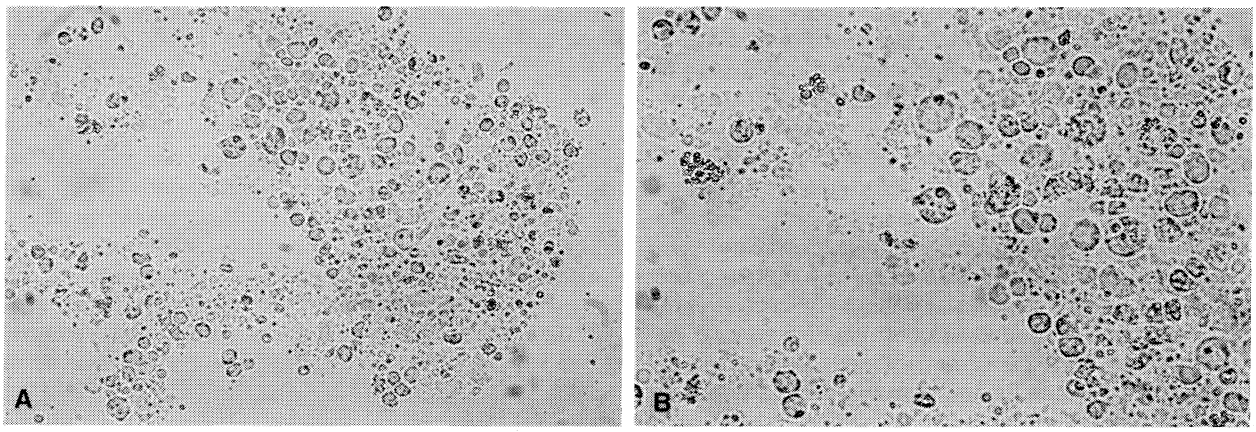


Fig. 15-7. A y **B.** Las fotomicrografías muestran leucocitos individuales, grumos de leucocitos y macrófagos repletos de lípidos en la secreción prostática por expresión de un paciente con la categoría IIIA SDPC (**A**, 250×; **B**, 400×).

de la vejiga con relajación adecuada del esfínter estriado. Mediante la evaluación urodinámica de hombres con diagnóstico de PC, Barbaralis (1990) y Barbaralis y col. (1983) observaron disminución de los índices de flujo urinario máximo y medio, una presión de cierre uretral máxima significativamente elevada y la forma infundibular incompleta del cuello de la vejiga acompañada de estrechez uretral al nivel del esfínter urinario externo durante la micción. Hellstrom y col. (1987) también observaron presiones uretrales elevadas, hiperreflexia del esfínter uretral externo y reflujo intraprostático en tres pacientes con síntomas permanentes de prostatitis crónica abacteriana.

Kaplan y col. (1994, 1996, 1997) sostuvieron que los síntomas crónicos del tracto urinario inferior en los hombres jóvenes a menudo se diagnostican de manera errónea como prostatitis crónica no bacteriana, cuando en realidad indican una cohorte de hombres con disfunción miccional crónica no diagnosticada. Esta conclusión se basa en estudios videourodinámicos de 137 hombres consecutivos de 50 años de edad o más jóvenes diagnosticados con PC (Kaplan y col., 1996). Los autores demostraron una variedad de anormalidades urodinámicas, que comprende el 54% de pacientes con obstrucción primaria del cuello vesical, el 24% con obstrucción funcional localizada en la uretra membranosa (seudodisinergia), el 17% con deterioro de la contractilidad de la vejiga y el 5% con vejiga acontráctil. Asimismo, los autores comprobaron inestabilidad del músculo detrusor en el 49% de los casos. Otro grupo discute los beneficios de la urodinamia, y los autores advirtieron muy pocas anormalidades urodinámicas en los pacientes que presentan los síntomas clásicos de PC (Mayo y col., 1998).

Endoscopia

La experiencia clínica (en lugar de los estudios clínicos controlados) sugiere que la endoscopia del tracto urinario inferior (es decir, cistoscopia) no está indicada en la mayoría de los pacientes con PC/SDPC. Sin embargo, la cistoscopia es aconsejable en los pacientes en quienes los antecedentes (p. ej., hematuria), la evaluación del tracto urinario inferior (p. ej., análisis de orina de EV1) o los estudios auxiliares (p. ej., urodinamia) indican la posibilidad de un diagnóstico distinto de PC/SDPC. En estos pacientes se descubren en forma ocasional procesos malignos, litiasis, estenosis uretrales, etc., que pueden corregirse por métodos quirúrgicos.

Ecografía transrectal

La ecografía transrectal se convirtió en el método por imágenes más preciso para evaluar la enfermedad de la próstata y constituye un recurso especialmente útil para la evaluación del volumen prostático y como guía ecográfica de la biopsia con aguja. Es un tema de controversia el valor diagnóstico de la ecografía para diferenciar la enfermedad prostática benigna de la maligna e incluso la diferenciación adicional de diversos procesos benignos de la próstata. Di Trapani y col. (1988) describieron estructuras ecogénicas no homogéneas, dilatación constante del plexo venoso periprostático, vesículas seminales alargadas y engrosamiento de los tabiques internos en los pacientes con prostatitis. Doble y Carter (1989) puntualizaron siete signos ecográficos asociados con la presencia de síntomas de PC en comparación con los controles, y si bien la sensibilidad aumentó con los recuentos leucocitarios más elevados, los signos no fueron lo suficientemente específicos para diferenciar los grupos clínicos.

Peeling y Griffiths (1984) señalaron la heterogeneidad del patrón ecogénico y los cálculos prostáticos cuando las características ecográficas se relacionaban con prostatitis. Ludwig y col. (1994) describieron las características ecográficas como calcificaciones prostáticas y anormalidades de la vesícula seminal que parecen ser indicativas de signos de inflamación pero no prueban la presencia de PC. Harada y col. (1980) concluyeron que la existencia de cálculos no se relaciona con un proceso de enfermedad prostática específica. De la Rosette y col. (1992b) realizaron ecografías en 22 pacientes con prostatitis no bacteriana y compararon los resultados con los de un grupo control de 22 pacientes sin síntomas urinarios inferiores. Este estudio indicó que no había diferencia significativa entre los patrones ecográficos de los pacientes con prostatitis abacteriana y los del grupo control. Otros autores emplearon la ecografía Doppler-color (Veneziano y col., 1995) y el análisis de computación automatizado (de la Rosette y col., 1995) en un esfuerzo por mejorar el valor de la ecografía transrectal en la evaluación de pacientes con prostatitis; sin embargo, los resultados no son lo bastante concluyentes como para afirmar que esto reviste utilidad clínica.

La ecografía transrectal *puede* ser valiosa para el diagnóstico de quistes prostáticos mediales en los pacientes con síntomas de prostatitis (Dik y col., 1996), **para diagnosticar y drenar los abscesos prostáticos** (Granados y col., 1992), **o para diagnosticar y drenar las vesículas seminales obstruidas** (Littrup y col., 1988).

Biopsia de próstata

A veces, los urólogos acuden a la biopsia de la próstata en un intento de demostrar evidencia histológica de inflamación prostática o para cultivar un microorganismo que no puede ser cultivado empleando el enfoque habitual. En ocasiones, el hallazgo de un nivel elevado del antígeno prostático específico o el examen rectal digital anormal lleva a indicar la biopsia de la próstata. La importancia y la interpretación de las biopsias prostáticas en la PC son inciertas. Doble y col. (1990) demostraron complejos inmunes en la próstata de pacientes con prostatitis, pero encontraron que el cultivo del tejido prostático no era útil (Doble y col., 1989). Nickel y Costerton (1993) pudieron confirmar la presencia de bacterias potencialmente uropatógenas en pacientes con antecedentes documentados de prostatitis bacteriana crónica en quienes los cultivos de la EPS se tornaron estériles después del tratamiento antibiótico. Berger y col. (1997) también confirmaron la presencia de bacterias potencialmente uropatógenas en las biopsias de próstata (lo cual en alguna medida se correlaciona con la inflamación prostática

en las EPS) en pacientes en quienes las mismas bacterias no se desarrollaron en las muestras prostáticas habituales (como EPS). Krieger y col. (1996b) demostraron la posible presencia de microorganismos en la próstata de la mayor parte de hombres con síndrome de PC por medio de técnicas de biología molecular como la reacción en cadena de la polimerasa. **En este momento, las evaluaciones histológicas, de cultivo y de biología molecular de las biopsias de próstata en los pacientes con PC/SDPC siguen perteneciendo al ámbito de la investigación.**

Otras evaluaciones

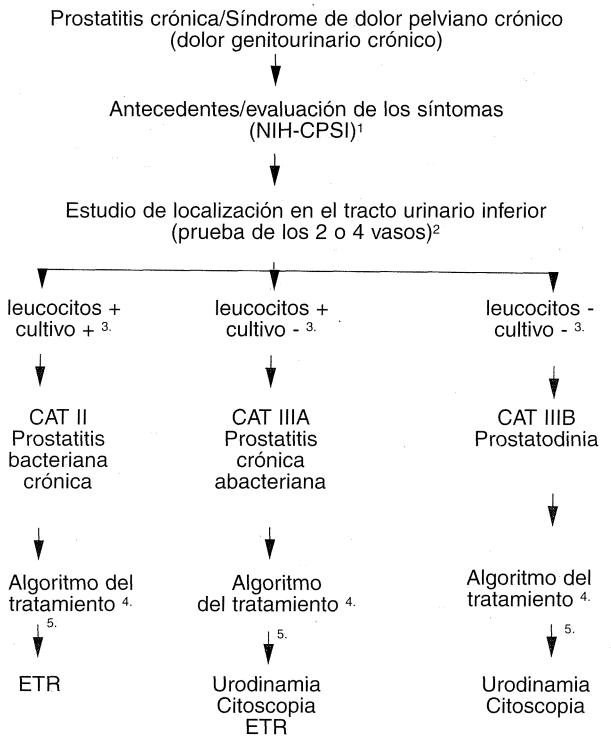
Wishnow y col. (1982) observaron que los controles (10 pacientes) y los pacientes con prostatitis abacteriana crónica (4 pacientes) carecían de anticuerpos contra antígenos de bacterias gramnegativas, en contraste con los afectados por prostatitis bacteriana (6 pacientes). Los autores supusieron que el análisis inmunológico puede constituir un recurso diagnóstico más conveniente que el cultivo y la microscopia. Shortliffe y col. (1981a, 1981b, 1986, 1989, 1992) hallaron que los niveles totales de IgA e IgG en el líquido prostático de hombres con prostatitis crónica abacteriana eran superiores a los de los controles. También descubrieron que el líquido prostático proveniente de los controles o de los pacientes con prostatitis abacteriana no contenía anticuerpos específicos contra los patógenos urinarios gramnegativos (en contraste con los hombres que sufrían de prostatitis bacteriana). Nickel y col. (2001) utilizaron un procedimiento de screening con anticuerpos similar para la evaluación de 102 hombres con PC/SDPC que fueron tratados posteriormente con antibióticos del grupo de las quinolonas. Sin embargo, los pacientes con "anticuerpos positivos" no tuvieron una respuesta mejor que los pacientes con "anticuerpos negativos" después de 12 semanas de tratamiento antibiótico.

Alexander y col. (1998) comprobaron que los pacientes con prostatitis crónica abacteriana tenían niveles promedios más elevados de las citocinas proinflamatorias interleucina-1β (IL-1β) y factor de necrosis tumoral α en el líquido seminal en comparación con los controles. Ruggieri y col. (2000) observaron que los niveles de IL-1β e IL-8 eran significativamente superiores en el semen de los pacientes de la categoría IIIA (leucocitos) que en los pacientes de la categoría IIIB, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de factor de necrosis tumoral α, IL-1α o IL-6. Este grupo no halló correlación entre los niveles de citocinas y el número de leucocitos en las muestras de EPS. Nadler y col. (2000) pusieron de manifiesto que los niveles promedio de IL-1β en las EPS eran superiores en los hombres con prostatitis inflamatoria abacteriana crónica y prostatitis no inflamatoria bacteriana crónica comparados con los controles. Hochreiter y col. (2000) encontraron una correlación directa significativa entre el número de leucocitos y los niveles de IL-1β en las EPS. La sensibilidad y la especificidad de estas pruebas inmunológicas en realidad se desconocen y aún no están indicadas en la práctica clínica.

Marmar y col. (1980) sugirieron que los niveles de cinc en las EPS serían un marcador útil para la prostatitis, y observaron que los niveles de cinc en los hombres con prostatitis crónica abacteriana y en la prostatitis bacteriana eran significativamente menores que en los pacientes controles y en los hombres con prostatodinia. Sin embargo, Zaichick y col. (1996) no describieron diferencias en los niveles de cinc entre los pacientes con prostatitis crónica abacteriana, HPB y controles. En este momento, la medición de los niveles de cinc en muestras prostáticas o de semen no es de ayuda clínica.

Tanner y col. (1999) detectaron señales positivas (técnica molecular basada en rRNA con líquido prostático) en el 65% de los pacientes con PC. El tratamiento antibiótico produjo mejoría en 7 de 11 pacientes con signos bacterianos, y en cambio no tuvo efecto en ninguno de los 6 pacientes sin signos bacterianos. Estos resultados son atrayentes, pero se requieren estudios controlados que evalúen la importancia clínica potencial de diferenciar a los pacientes sobre la base de técnicas de biología molecular.

En la figura 15-8 se muestra un algoritmo diagnóstico que proporciona un enfoque práctico en la mayoría de los pacientes que presenta PC/SDPC.



1. Síntoma indicativo de prostatitis crónica del NIH. Véase fig. 15-4
2. Véanse figs. 15-5 a 15-7
3. Véase el texto
4. Véase fig. 15-9
5. Fracaso terapéutico

Fig. 15-8. Algoritmo diagnóstico sugerido para la evaluación de pacientes que presentan prostatitis crónica/SDPC. CAT, categoría; NIH-CPSI, National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index; ETR, ecografía transrectal.

TRATAMIENTO

Antimicrobianos

Fundamentos

Se cree que las prostatitis bacterianas agudas y crónicas son, desde el punto de vista etiológico, secundarias a la infección bacteriana de la próstata. Muchos urólogos consideran que, aunque las bacterias solo son cultivadas en alrededor del 5% de los casos de prostatitis, pueden ser la causa de prostatitis en un porcentaje significativo de pacientes que presenta el síndrome. **El tratamiento antimicrobiano es el indicado con más frecuencia para los síndromes de PC** (Moon, 1997; Nickel, 1998a; McNaughton-Collins y col., 2000a), **independientemente del resultado del cultivo.**

Farmacología y farmacocinética

La mayoría de los estudios de farmacocinética antimicrobiana se realizó en modelos animales (perros y ratas) (Madsen y col., 1978; Nickel, 1997b). Stamey (1980) y Stamey y col. (1970) observaron que los antibióticos ácidos solo pueden detectarse en las secreciones prostáticas en concentraciones muy bajas, aun cuando las concentraciones plasmáticas del fármaco sean sumamente elevadas. Los antibióticos alcalinos se encuentran en concentraciones mayores que los niveles plasmáticos simultáneos. En los perros, esto se explicó por la presencia de un gradiente de pH a través del epitelio de la próstata. Ese fenómeno de atrapamiento iónico y el hecho de que la penetración del fármaco fue considerada un mecanismo de transporte pasivo basado en la difusión y concentración, sugirió que aquella dependía de la liposolubilidad, del grado de ionización, del grado de unión a las proteínas y del tamaño y la forma de la molécula del antimicrobiano. En los perros, el pH del plasma es de 7,4, mientras que el de la secreción prostática es de 6,4. Por consiguiente, en este modelo los ácidos débiles (pK_a bajo) se concentran del lado plasmático en tanto que los antibióticos con pK_a más alto (bases débiles) se concentran en la secreción prostática.

Dado que la infección puede alterar el ambiente prostático local y por eso cambia los parámetros farmacocinéticos, se desarrollaron modelos animales en los que se introdujo la infección en el proceso (Baumueller y Madsen, 1977; Madsen y col., 1994; Nickel, 1995). Todos estos estudios en animales (con infección y sin ella) demostraron que la trimetoprima se concentra en la secreción prostática y el líquido intersticial prostático (excediendo los niveles plasmáticos), mientras que el sulfametoxazol y la ampicilina no lo hacen. Las fluoroquinolonas, que no son ácidos ni bases puros pero tienen características de ambos, se comportan como iones dipolares (zwitteriones) (p. ej., los que tienen dos valores de pK_a) (Gasser y col., 1986) y ello permitiría la concentración del fármaco en la próstata a varios límites de pH. En el modelo canino, la ciprofloxacina y la norfloxacina no se concentran en la secreción prostática como lo esperado, y esto puede determinar sus características de liposolubilidad y unión a las proteínas. La carbenicilina, que durante años fue el único antibiótico aprobado por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos para el tratamiento de la prostatitis bacteriana, no pudo ser detectada en la secreción prostática. Los aminoglucósidos no se concentran en la secreción prostática, y por razones desconocidas suelen no seguir las reglas de difusión no iónica del fármaco a través de las membranas biológicas.

Es difícil extrapolar los estudios farmacocinéticos en animales a los seres humanos (Sharer y Fair, 1982). Fair y Cordonnier (1978) encontraron que la secreción prostática de hombres normales es ligeramente alcalina (pH alrededor de 7,3) pero también observaron que el pH de la secreción prostática en los hombres con infección de la glándula tiene un aumento notorio (pH alrededor de 8,3). Esto fue confirmado en otros estudios (Anderson y Fair, 1976; Blacklock y Beavis, 1978; Pfau y col., 1978), y dado que la graduación del pH es crucial para la captura de iones, no debemos aplicar los resultados provenientes de los estudios en animales directamente a los seres humanos. Sin embargo, las experiencias de difusión de fármacos son difíciles de llevar a cabo en el hombre, y la mayoría de los estudios determina las concentraciones de antibióticos en adenomas HBP resecados por vía transuretral. Estos estudios son aún más complicados porque las concentraciones elevadas del fármaco en la orina pueden alterar los resultados de manera sustancial. Empleando un método para reducir la contaminación de la orina, Naber y col. (1999) demostraron que para la mayoría de las fluoroquinolonas la relación entre las concentraciones en el líquido prostático y las concentraciones plasmáticas es menor que 1 (relación de norfloxacina 0,12; relación de ciprofloxacina 0,18 a 0,26; relación de lomefloxacina 0,48). Las concentraciones en el líquido seminal exceden por lo común las concentraciones plasmáticas correspondientes de ciprofloxacina y ofloxacina, y es la ciprofloxacina la que muestra la relación más elevada en líquido seminal: plasma (Naber, 1999). Numerosos estudios que evalúan las concentraciones de las fluoroquinolonas en el tejido prostático demostraron que su concentración en el tejido del adenoma es generalmente superior a la del plasma.

Datos de ensayos clínicos

A menos que el paciente tenga una anormalidad anatómica significativa del aparato urinario inferior o desarrolle un absceso de próstata, el tratamiento antimicrobiano es universalmente efectivo en la erradicación de las bacterias y la curación del portador de una prostatitis bacteriana aguda. En la inflamación aguda de la próstata es probable que las consideraciones farmacocinéticas descritas en la sección anterior no desempeñen un papel significativo en la penetración antibiótica, y se considera que la mayoría de los antibióticos alcanza concentraciones intraprostáticas razonables en la fase aguda de la enfermedad. Si bien no se dispone de datos de ensayos clínicos prospectivos, la mayoría de los especialistas sugiere el tratamiento inicial con antibióticos por vía parenteral (de acuerdo con la gravedad de la infección) seguido por antibióticos de espectro amplio de actividad antimi-

crobiana por vía oral (Becopoulos y col., 1990). Los fármacos más comunes sugeridos para el tratamiento inicial (Neal, 1999) consisten en una combinación de penicilina (es decir, ampicilina) y un aminoglucósido (es decir, gentamicina), cefalosporinas de segunda o tercera generación o una fluoroquinolona. Una vez que la infección aguda cedió, el tratamiento debe continuarse con uno de los antimicrobianos orales adecuados para el tratamiento de la prostatitis bacteriana crónica (p. ej., trimetoprima o fluoroquinolona). Se desconoce la duración óptima del tratamiento; se sugirió entre 2 y 4 semanas (Nickel, 1998b, 1999b).

El agente antimicrobiano más utilizado en la PC es la trimetoprima-sulfametoxazol (cotrimoxazol) (Moon, 1997; Nickel, 1998a) y, en menor grado, la trimetoprima sola. En los pacientes afectados de prostatitis bacteriana crónica, la erradicación del patógeno (la única determinación objetiva en la mayoría de los estudios de PC) con trimetoprima-sulfametoxazol o trimetoprima sola varió de un valor bajo del 0% (Smith y col., 1979) a uno elevado del 67% (Paulson y White, 1978), mientras que la mayoría de los estudios demostró una tasa de eficacia del 30 al 50% (Meares, 1973, 1975, 1978; Drach, 1974b; McGuire y Lytton, 1976). Al parecer el tratamiento de duración más prolongada (90 días) proporciona los resultados clínicos mejores.

Excepto en el caso bien estudiado de las fluoroquinolonas, la mayoría de los antibióticos (como minociclina, cefalexina, y carbenicilina) no mostró una eficacia significativa en los estudios clínicos en los que el seguimiento se realizó durante un tiempo suficiente (Paulson y White, 1978; Oliveri y col., 1979; Mobley, 1981). Una excepción notable fue un estudio que evaluó la combinación de eritromicina y bicarbonato de sodio, en el que Mobley (1974) comprobó una curación bacteriológica del 88% solo con 14 días de tratamiento.

Las fluoroquinolonas tuvieron resultados terapéuticos mejores, sobre todo en la PC causada por *E. coli* y otros miembros de la familia enterobacterias, pero no en la prostatitis por *P. aeruginosa* o enterococos. Naber (1999) analizó diversas publicaciones que evaluaron las fluoroquinolonas en la PC y halló pocos trabajos comparables en los que el diagnóstico se hubiese logrado por estudios de localización y en los que el seguimiento de los pacientes tuviese la duración suficiente después de completar el tratamiento (6 meses por lo menos). En el cuadro 15-2 se describen ocho estudios comparables (Weidner y col., 1987; Pust y col., 1989; Schaeffer y Darras, 1990; Heidler, 1990; Weidner y col., 1991a; Pfau, 1991; Ramírez y col., 1994; Koff, 1996) donde se evalúan norfloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina y lomefloxacina que cumplen esos criterios estrictos. Para la PC causada por *E. coli*, la duración del tratamiento de un mes con fluoroquinolonas parece ser superior al tratamiento habitual de 3 meses con cotrimoxazol. Varios investigadores (Baert y Leonard, 1988; Jimenez-Cruz y col., 1988; Yamamoto y col., 1996) aconsejaron la inyección directa de antibióticos en la próstata, pero este método nunca fue evaluado de manera rigurosa ni tuvo difusión entre los urólogos.

Muchos estudios que evalúan los patrones de la práctica médica en los síndromes de PC (de la Rosette y col., 1992a; Moon, 1997; Nickel, 1998a; McNaughton-Collins y col., 1998, 2000a) confirmaron que la mayoría de los pacientes con diagnóstico de PC, sin tomar en consideración los resultados del cultivo, recibe tratamiento antimicrobiano. Es muy importante destacar que en la mayor parte de los estudios que evalúan el tratamiento antimicrobiano en la PC, el resultado determinado fue la erradicación de las bacterias. En raras ocasiones se evaluó la curación a largo plazo o la mejoría de los síntomas con el tratamiento antimicrobiano en la categoría II, prostatitis bacteriana crónica. Los estudios futuros que evalúen la antibioticoterapia para PC/SDPC deben referirse al efecto del tratamiento a largo plazo sobre los síntomas de los pacientes (Weidner, 1992; Naber y Giamarellou, 1994; Nickel, 1999d). **Por lo general, los estudios indicaron que alrededor del 40% de los pacientes con PC tiene alguna mejoría sintomática mediante el tratamiento antimicrobiano** (Berger y col., 1989; Weidner, 1992; de la Rosette y col., 1993a; Ohkawa y col., 1993b; Bergman, 1994; Bjerklun-Johansen y col., 1998; Tanner y col., 1999; Nickel, 2001), pero no hay ningún estudio disponible en la literatura que compare el tratamiento antimicrobiano con placebo en pacientes afectados de prostatitis no bacteriana o prostatodinia (SDPC).

Cuadro 15-2. *Criterios de las reunión de Naber (1999) de ocho estudios comparables* *

Antibiótico	*Dosis*	*Duración del tratamiento (semanas)*	*Pacientes (nº)*	*Curación bacteriológica (%)*	*Seguimiento (meses)*	*Referencias*
Norfloxacina	400†	28	14	64	6	Schaeffer y Darras (1990)
Ciprofloxacina	500†	14	15	60	12	Weidner y col. (1987)
Ciprofloxacina	500†	28	16	63	21-36	Weidner y col. (1991a)
Ciprofloxacina	500†	60-150	7	86	12	Pfau (1991)
Ciprofloxacina	250†	21-42	34	62	6	Heidler (1990)
Ofloxacina	200†	14	21	67	12	Pust y col. (1989)
Ofloxacina	300†	42	30	57	6	Ramirez y col. (1994)
Lomefloxacina	400‡	42	–	–	–	–
Ofloxacina	200†	42	33	60	6	Koff (1996)
Lomefloxacina	400‡	42	–	67	–	–

* Para más detalles véase el texto.
† Dos veces por día.
‡ Una vez por día.

Simmons y Thin (1985) examinaron el efecto de la minociclina respecto del diazepam en los pacientes con prostatitis crónica no bacteriana. Estos investigadores no encontraron ninguna diferencia en la mejoría de los síntomas entre el grupo tratado con minociclina (7 de 12 hombres mejoraron) y el grupo control (8 de 11 hombres mejoraron con el diazepam). El tratamiento antibiótico puede beneficiar a las pacientes con SDPC por tres mecanismos diferentes: un efecto placebo intenso, la erradicación o supresión de los microorganismos no cultivados (Nickel, 2001) o el efecto antiinflamatorio independiente de algunos antibióticos (Yoshimura y col., 1996; Galley, 1997). Un grupo de consenso europeo que evaluó el papel de los antibióticos en el tratamiento de la PC (Bjerklund-Johansen y col., 1998) sugirió que deben ser considerados como el tratamiento empírico para la categoría SDPC IIIA, pero los beneficios se han de apreciar después de 2 a 4 semanas de tratamiento como mínimo. Los antibióticos no deben administrarse más de 6 a 8 semanas sin la evaluación de su efectividad.

Tratamiento con bloqueantes alfa

Fundamentos

Los pacientes con PC/SDPC tienen síntomas significativos del tracto urinario inferior, que parecen relacionarse con la relajación deficiente del cuello vesical durante la micción (Barbalias y col., 1983; Murnaghan y Millard, 1984; Blacklock, 1986; Hellstrom y col., 1987; Barbalias, 1990; Kaplan y col., 1997). La micción "disfuncional" turbulenta ulterior puede predisponer al reflujo de orina en los conductos prostáticos, lo cual causa inflamación intraprostática y como consecuencia dolor (Kirby y col., 1982). **El cuello de la vejiga y la próstata tienen gran cantidad de receptores α y se supone que su bloqueo puede mejorar la obstrucción del flujo de salida, aumentar el flujo urinario y tal vez disminuir el reflujo de los conductos intraprostáticos.**

Datos de ensayos clínicos

Dunzendorfer (1983) y Osborn y col. (1981) examinaron el efecto de la difenoxibenzamina y la fenoxibenzarnina, respectivamente, en relación con el placebo, y ambos estudios establecieron una mejoría sintomática significativa con estos bloqueantes no selectivos. Sin embargo, se observó una tasa inaceptablemente elevada de efectos adversos, que estarían relacionados con ese bloqueo alfa no selectivo. De la Rosette y col. (1992c) compararon el bloqueador α_1 selectivo alfuzosina, con el placebo y advirtieron una mejoría significativa en la tasa de flujo urinario máximo y una mejoría menor en los puntajes de los síntomas en la rama del tratamiento comparado con el placebo. Los efectos colaterales eran limitados y transitorios. Neal y Moon (1994) trataron a 25 pacientes con prostatitis abacteriana o prostatodinia con otro bloqueador α_1 selectivo, la terazosina, en un estudio de diversas marcas comerciales y observaron que el 76% de los pacientes refería mejoría sintomática después de un mes de tratamiento con dosis de 2 a 10 mg/día. Dos meses después, el 58% de quienes respondieron al tratamiento permanecían asintomáticos sin tratamiento, aunque el 42% necesitó reanudarlo para aliviar los síntomas recurrentes.

Barbalias y col. (1998) hicieron una revisión retrospectiva de 270 casos consecutivos divididos en la categoría de prostatitis crónica abacteriana (categoría IIIA), síndrome uretral masculino doloroso (prostatodinia o categoría IIIB), y prostatitis bacteriana crónica (categoría II). Estos autores administraron antibióticos a todos los pacientes con prostatitis bacteriana crónica y a la mitad de los pacientes con prostatitis crónica abacteriana. Todos los pacientes, excepto la mitad de los portadores de prostatitis bacteriana crónica, recibieron bloqueantes α alfuzosina o terazosina. El tratamiento se continuó durante cerca de 8 meses. Estos investigadores encontraron que la tasa de recurrencia de los síntomas clínicos de prostatitis bacteriana crónica fue significativamente reducida por el tratamiento combinado de antibióticos y bloqueantes α en comparación con los antibióticos solos. En conjunto, el 40% de los pacientes de la categoría II, el 47% de los pacientes de la categoría IIIA y el 58% de los pacientes de la categoría IIIB tuvieron résolución de sus síntomas después de un mes de tratamiento. **No se dispone de ensayos clínicos de fase III a largo plazo para determinar la verdadera eficacia de los bloqueantes α en comparación con placebo.**

Agentes antiinflamatorios e inmunomoduladores

Fundamentos

La inflamación prostática se asocia con la categoría III SDPC, y se mencionan niveles de citocina elevados en el semen (Alexander y col., 1998; Ruggieri y col., 2000) y las EPS (Nadler y col., 2000; Hochreiter y col., 2000) de pacientes con SDPC inflamatoria. **En teoría, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, los corticosteroides y los fármacos inmunosupresores mejoran los parámetros inflamatorios intraprostáticos y posiblemente llevan a una reducción de los síntomas.**

Datos de ensayos clínicos

Canale y col. (1993a) encontraron que la nimesulida (un fármaco antiinflamatorio no esteroideo) atenuó con rapidez los síntomas inflamatorios como la disuria (alivio en el 66%), la estranguria y la eyaculación dolorosa. Un segundo estudio realizado por el grupo de Canale (1993b) encontró que, administrado por vía rectal, el ketoprofeno era inferior a la nimesulida (ambos fármacos se utilizaron en forma de supositorios). La nueva clase de inhibidores de la ciclooxigenasa 2 dio buenos resultados en el tratamiento a largo plazo de otros cuadros inflamatorios crónicos como la artritis reumatoidea y la osteoartritis crónica, y muchos urólogos los están empleando en los pacientes afectados de prostatitis con algunos éxitos anecdóticos informados. Los resultados iniciales de un ensayo aleatorizado controlado en Estados Unidos, que comparó el inhibidor de la ciclooxigenasa 3 rofecoxib con placebo, indicaron que muchos

hombres con SDPC se beneficiaron (en lo que se refiere al dolor y la calidad de vida) por el tratamiento con rofecoxib en comparación con el placebo. Sin embargo, muy pocos pacientes tuvieron resolución completa de sus síntomas (Nickel, 2001).

Debido a las características clínicas y anatomopatológicas similares a las de la cistitis intersticial, Wedren (1987) comparó con placebo la eficacia del pentosan polisulfato, un fármaco antiinflamatorio glucosaminoglucano que se ha utilizado en el tratamiento de aquella. En ese estudio pequeño, el grupo tratado mostró una mejoría estadísticamente significativa en los síntomas, pero los síntomas principales que mejoraron fueron las mialgias y las artralgias inespecíficas. Un estudio que evaluó el pentosan polisulfato por vía oral en 32 hombres con SDPC demostró la mejoría de los síntomas y de la calidad de vida en más del 40% después del tratamiento durante 6 meses (Nickel, 2000). Los resultados de un ensayo importante aleatorizado y controlado con placebo para evaluar dosis más elevadas de pentosan polisulfato en SDPC deben estar disponibles en el año 2002.

La acción de diversos antiinflamatorios, inmunomoduladores e inhibidores de las citocinas hace que estos fármacos sean potencialmente útiles en los síndromes de PC, pero su eficacia tendrá que ser determinada en ensayos clínicos prospectivos.

Relajantes musculares

Fundamentos

Muchos investigadores consideran que el SDPC es la expresión final de una serie de trastornos de la regulación neuromuscular de los músculos lisos y esqueléticos del periné o del piso pelviano (Osborn y col., 1981; Egan y Krieger, 1997; Anderson, 1999; Zermann y Schmidt, 1999). **Se aconsejó y alentó el uso de bloqueantes α para relajar el músculo liso** (véase la sección anterior "Tratamiento con bloqueantes alfa") **y de relajantes del músculo esquelético combinados con tratamientos coadyuvantes médicos y físicos** (Anderson, 1999; Zermann y Schmidt, 1999).

Datos de ensayos clínicos

En uno de los pocos estudios dedicados a comparar los relajantes musculares con placebo, Osborn y col. (1981) llevaron a cabo un estudio prospectivo doble ciego que comparó fenoxibenzamina, baclofen (un relajante del músculo estriado) y placebo en 27 pacientes con prostatodinia (categoría IIIB). Los pacientes fueron tratados con cada agente por separado durante un mes en un ensayo cruzado. La mejoría sintomática se observó en el 37% de los pacientes tratados con baclofen y en el 8% de los tratados con placebo. Simmons y Thin (1985) compararon el diazepam con un antibiótico en pacientes afectados de prostatitis crónica abacteriana y no encontraron diferencia en la mejoría de los síntomas entre el grupo que recibió diazepam (8 de 11 hombres mejoraron) y el que recibió antibiótico (7 de 12 hombres mejoraron). Lamentablemente, **estos estudios se vieron dificultados por la falta de criterios de inclusión controlados y definidos y determinaciones cuantificadas de las respuestas de los pacientes.**

Hormonoterapia

Fundamentos

El crecimiento y la función de la próstata están influidos por el ambiente hormonal local, sobre todo por los andrógenos. En teoría, los antiandrógenos (como los inhibidores de la 5-reductasa) podrían producir la regresión del tejido prostático (se cree que la inflamación comienza a nivel del epitelio ductal), mejorar los parámetros de la micción (sobre todo en los pacientes mayores con HBP y prostatitis) y reducir el reflujo ductal intraprostático (Nickel, 1999c).

Datos de ensayos clínicos

Holm y Meyhoff (1996) fueron los primeros en comprobar que el inhibidor de la 5-reductasa finasteride era capaz de aliviar los síntomas mediante la observación de su efecto terapéutico en 4 pacientes con PC o prostatodinia. Leskinen y col. (1999) asignaron al azar 41 pacientes con prostatitis idiopática crónica (es decir, prostatitis abacteriana y prostatodinia) al tratamiento con placebo (25%, o 10 pacientes) o finasterida (75%, o 31 pacientes) durante un año. Comparado con el placebo, el finasterida redujo la prostatitis y los puntajes de los síntomas de HBP; sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al dolor entre los dos grupos. Las características basales de ambos grupos no eran comparables, y los pacientes incluidos pertenecían a una población mixta desconocida con síndromes de prostatitis inflamatoria y no inflamatoria. En la actualidad se encuentra en marcha en Norteamérica un ensayo controlado aleatorizado, con mayor número de casos, que compara el finasterida con placebo, y los resultados estarán disponibles en 2002.

Agentes fitoterapéuticos

Fundamentos

En muchos experimentos in vitro se observó que varios extractos vegetales tienen actividad de 5 α-reductasa, actividad bloqueante α-adrenérgica, efectos en la contractilidad de la vejiga y propiedades antiinflamatorias (Lowe y Fagelman, 1999).

Datos de ensayos clínicos

En ensayos clínicos se probaron dos agentes fitoterapéuticos específicos, cerniltón, un extracto de polen de abeja (Buck, 1989; Rugendorff y col., 1993), y quercetín, un bioflavonoide natural (Shoskes y col., 1999). Rugendorff y col. (1993) comprobaron que más de la mitad de 72 pacientes con PC sin otras anormalidades del aparato urinario inferior tuvieron mejorías en los síntomas de dolor y micción irritativa cuando se administró cerniltón. En

este estudio no se incluyó ningún grupo control. Shoskes y col. (1999) asignaron al azar 15 pacientes para el bioflavonoide quercetín y 13 pacientes para el placebo durante un mes. El 67% de los pacientes en el grupo tratado tuvo una reducción de más del 25% en el total NIH-CPSI (se desconoce la importancia clínica de esta magnitud de mejoría), mientras que solo el 20% de los pacientes en la rama del placebo tuvo un beneficio similar.

Alopurinol

Fundamentos

Persson y Ronquist (1996) postularon que el reflujo ductal intraprostático de la orina aumenta la concentración de metabolitos que contienen bases de purina y pirimidina en los conductos prostáticos, lo cual produce inflamación.

Datos de ensayos clínicos

Persson y col. (1996) realizaron un estudio comparativo controlado doble ciego del tratamiento con alopurinol y placebo en 54 hombres. Los grupos tratados con alopurinol tenían niveles más bajos de urato sérico, de urato urinario y de urato y xantina en EPS. Con variaciones en la metodología estadística aceptada, los investigadores pudieron demostrar una diferencia en la media de pacientes que refirieron malestar entre el grupo del estudio y el grupo control en ciertos momentos del ensayo, con un seguimiento de 330 días. Sin embargo, una nueva evaluación de los datos que emplean análisis estadísticos más estandarizados no convencieron a otros grupos acerca de que los cambios en la orina y la secreción prostática de las bases de purina y pirimidina producen una mejoría significativa de los síntomas en este ensayo particular (Nickel, 1996).

Fisioterapia

Masaje prostático

El masaje prostático fue el tratamiento principal de la prostatitis desde comienzos del siglo XX (O'Conor, 1936; Campbell, 1957). Con la introducción del enfoque científico patrocinado por Meares y Stamey en 1968, el masaje prostático fue abandonado por los urólogos. En la actualidad, está recobrando cierta difusión, sobre todo a causa del fracaso del tratamiento médico estándar en los pacientes con síntomas refractarios de PC. Se considera que sus beneficios provienen del drenaje de los conductos prostáticos teóricamente ocluidos y la mejoría en la circulación y la penetración del antibiótico (Hennenfent y Feliciano, 1998). Estudios independientes pero no controlados (Nickel, 1999b; Shoskes y Zeitlin, 1999) describen los beneficios clínicos en la tercera parte a las dos terceras partes de los pacientes tratados con masajes prostáticos repetidos (2-3 veces/semana) durante 4 a 6 semanas junto con el tratamiento antibiótico. **Algunos pacientes parecen mejorar con el masaje prostático, pero un panel de "especialistas norteamericano en prostatitis"** (Nickel, 1999a) **no llegó a un acuerdo sobre el beneficio global potencial, así como tampoco acerca del mecanismo por el cual se logra ese beneficio, si en realidad se produjera.** La eyaculación frecuente puede tener la misma función que el masaje prostático (Yavascaogalu y col., 1999).

Masaje perineal o del piso pelviano y estimulación del punto reflexógeno miofascial

La mayoría de los médicos reconoce que los hombres con síndromes de PC, sobre todo los incluidos en la categoría no inflamatoria o prostatodinia, tienen áreas anatómicas específicas que causan malestar. Anderson (1999) considera que la tensión prolongada o crónica, la distensión o la distorsión de las bandas musculares (p. ej., en el perineo) produce un punto reflexógeno doloroso que determina el dolor. Los factores predisponentes que llevan a la formación de puntos reflexógenos miofasciales en el perineo o en la pelvis pueden incluir las anormalidades mecánicas en la cadera y las extremidades inferiores, los patrones de contención urinaria crónica (entrenamiento para la evacuación disfuncional), el abuso sexual, el traumatismo menor reiterado, la constipación, el traumatismo, la actividad sexual no habitual, las infecciones repetidas o las operaciones y tal vez el estrés y la ansiedad. El tratamiento de estos puntos reflexógenos consiste en termoterapia, fisioterapia con masaje, compresión isquémica, estiramiento, inyecciones anestésicas, acupuntura, modulación electroneural e interacciones cuerpo-mente como ejercicios de relajación progresivos, yoga e hipnosis. Estos métodos aún deben ser probados de un modo riguroso prospectivo, y por cierto hay un efecto placebo potencial significativo en estas formas de terapéuticas alternativas.

Biorretroalimentación

Es posible que los síntomas de evacuación y dolor asociados con SDPC puedan ser secundarios a alguna forma de seudodisinergia durante la micción o al espasmo repetido del músculo perineal; la biorretroalimentación tiene la posibilidad de mejorar este proceso. Kaplan y col. (1997) y Clemens y col. (2000) demostraron en estudios con un pequeño número de casos y no controlados que la biorretroalimentación en algunos casos mejora los síntomas de prostatitis. Son necesarios ensayos clínicos controlados para evaluar este modo de terapia.

Tratamientos mínimamente invasivos

Dilatación con balón

Lapatin y col. (1990) emplearon la dilatación con balón en un ensayo no controlado de 7 pacientes con prostatitis abacteriana y prostatodinia y observaron mejoría en los síntomas miccionales durante el seguimiento de 1 a 5 meses. No se evaluaron ni el dolor ni el malestar. Este efecto terapéutico nunca fue sustanciado y la dilatación con balón no se ha utilizado de manera sistemática en la práctica clínica. Suzuki y col. (1995) combinaron

los efectos beneficiosos potenciales de la dilatación con balón con la hipertermia prostática en 5 hombres con PC y demostraron mejoría significativa de los síntomas en 1 paciente y alivio parcial en 3. Nickel y col. (1998b) no pudieron reproducir este efecto beneficioso en un ensayo piloto con reducido número de casos en el que evaluaron el "balón caliente" (con calentamiento por energía de radiofrecuencia en lugar de energía de láser).

Cirugía mínimamente invasiva

Chiang y col. (1997) emplearon la ablación transuretral con aguja de la próstata en 7 pacientes afectados de prostatitis crónica abacteriana, evaluaron los pacientes antes del tratamiento y después de éste (6 meses de seguimiento) por medio de una modificación del "Índice de Gravedad de los Síntomas" (Symptom Severity Index) (Nickel y Sorensen, 1996) e informaron resultados favorables en 4. Serel y col. (1997) también informaron efectos beneficiosos significativamente importantes en 30 pacientes con prostatitis crónica abacteriana y prostatodinia con el empleo de láser de neodimio:itrio-aluminio-granate (YAG). Se requerirán ensayos con controles simulados antes de que estas terapias puedan ser recomendadas.

Hipertermia con microondas y termoterapia

Se considera que el calor aplicado a la próstata por el proceso de microondas podría acortar la resolución natural de la inflamación, quizá mediante la aceleración del fenómeno de fibrosis o formación cicatrizal en la zona de inflamación crónica. Además, la termoterapia, en particular con temperaturas más elevadas logradas con la termoterapia transuretral por microondas, podría alterar las fibras nerviosas aferentes que conducen el síntoma objetivo del dolor desde la próstata inflamada (simpatectomía intraprostática) (Perachino y col., 1993). Incluso es posible que la energía de las microondas destruya las bacterias no cultivables u ocultas dentro de la próstata (Sahin y col., 1998).

Si bien muchos ensayos no controlados que emplean termoterapia demostraron ser beneficiosos (Nickel, 1999d), tres estudios publicados utilizaron controles simulados. Vassily y col. (1999) mencionan una mejoría de los síntomas en el 75% de los pacientes de un grupo tratado con hipertermia por microondas transrectal, en comparación con el 52% del grupo tratado en forma simulada. Shaw y col. (1993) documentaron, a los 3 meses, el éxito del tratamiento (definido como una mejoría de más del 50% de los síntomas) en el 55% de los integrantes del grupo que recibió hipertermia con microondas transrectal (15 pacientes) comparado con el 10% de los pacientes que recibieron el tratamiento simulado (13 pacientes). Nickel y Sorensen (1996) examinaron la seguridad y la eficacia de la termoterapia transuretral por microondas en 20 hombres asignados al azar al tratamiento o a la simulación. A los 3 meses de seguimiento, los pacientes tratados con termoterapia transuretral por microondas tuvieron puntajes de mejoría significativa de los síntomas en comparación con el obtenido en los pacientes control (7 de 10 hombres tratados mediante termoterapia transuretral con microondas tuvieron un resultado favorable, comparado con 1 de 10 hombres que recibieron terapia simulada). **La termoterapia parece ser un enfoque terapéutico prometedor, pero hasta que se realicen estudios en mayor escala, debe limitarse a los pacientes con síntomas refractarios o de estadio final.**

Cirugía

En la prostatitis bacteriana aguda (categoría I), un síntoma muy común es la obstrucción urinaria. Tradicionalmente, se sugirió que la inserción de una sonda de cistotomía suprapúbica es el tratamiento óptimo porque una sonda de Foley permanente puede obstruir aún más los conductos uretrales y ser ésta una causa potencial de abscesos de próstata (Dajani y O'Flynn, 1968; Pai y Baht, 1972; Weinberger y col., 1988). Sin embargo, en la mayoría de los pacientes es adecuado el empleo de una sonda que se coloca y se extrae alternativamente para aliviar la obstrucción inicial o la colocación de una sonda de Foley de pequeño calibre que se deja por un corto período (< 12 horas). **Un absceso de próstata en desarrollo, que se detecta mejor por medio de la ecografía transrectal o la TC** (Rovik y Doehlin, 1989), **en pacientes cuya respuesta a los antibióticos es lenta, se drena de manera óptima por la vía de incisión transuretral** (Pai y Baht, 1972), si bien la incisión y el drenaje transperineal (Granados y col., 1992) deben ser considerados cuando el absceso ha penetrado más allá de la cápsula prostática o a través del músculo elevador del ano.

La vesiculitis seminal puede producirse como consecuencia de la infección bacteriana local en la prostatitis bacteriana aguda y crónica, y los pacientes suelen presentar abscesos de las vesículas seminales (Stearns, 1963; Kennelly y Oesterling, 1989). Los abscesos de las vesículas seminales, diagnosticados tradicionalmente por la clínica mediante un cultivo positivo de la eyaculación y por vesiculografía seminal (Dunnick y col., 1982; Baert y col., 1986), y en la actualidad, por TC (Patel y Wilbur, 1987), ecografía transrectal (Littrup y col., 1988) o RM (Sue y col., 1989), pueden ser manejados con tratamiento antibiótico, aspiración transrectal y, si es necesario, mediante la cirugía para eliminar las vesículas seminales.

La cirugía no tiene un papel importante en el tratamiento de la mayoría de los síndromes de PC a menos que se descubra una indicación específica durante la evaluación del paciente (Kirby, 1999). Por lo general, estas indicaciones se aprecian durante investigaciones específicas y auxiliares como la cistoscopia y la ecografía transrectal. Por cierto, los pacientes con estenosis uretrales se benefician de la corrección quirúrgica. Kaplan y col. (1994) propusieron la incisión endoscópica del cuello vesical en las pacientes con síntomas similares a la prostatitis crónica abacteriana y evidencias urodinámicas que ponen de manifiesto obstrucción del cuello vesical.

La resección radical transuretral de la próstata (Barnes y col., 1982; Sant y col., 1984) fue aconsejada en pacientes con prostatitis bacteriana crónica recidivante o refractaria (categoría II) secundaria a la persistencia bacteriana intraprostática. Aunque los cálculos prostáticos no son

patognomónicos de prostatitis (Harada y col., 1980), se mostró con claridad que las bacterias pueden persistir protegidas en biofilmes o agregados dentro de los intersticios o en la superficie del material del cálculo (Meares, 1974; Nickel, 1994). En teoría, puede lograrse la extirpación de todo el material infectado, incluso los cálculos, siempre que se realicen radiografías intraoperatorias o estudios ecográficos adecuados, pero excepto en series pequeñas de casos anecdóticos (Barnes y col., 1982; Sant y col., 1984), no hay ninguna prueba sustancial en la bibliografía que sustente la eficacia de la cirugía mayor de la próstata en la PC de la categoría II. La resección radical transuretral de la próstata no ha sido aconsejada para la categoría III SDPC, pero la prostatectomía radical a cielo abierto mostró anecdóticamente beneficiar a unos pocos pacientes con síntomas de prostatitis no bacteriana, prostatodinia o ambas (Davis y Weigel, 1990; Frasier y col., 1992). **Hasta ahora no se ha presentado ninguna serie clínica definitiva o seguimiento a largo plazo, y este enfoque no debe alentarse ni recomendarse por el momento.**

ESTRATEGIAS PARA LA EVALUACIÓN Y EL TRATAMIENTO EFECTIVOS DE PACIENTES CON PROSTATITIS: UN ALGORITMO CLÍNICO

Hay una escasez significativa de artículos bibliográficos basados en la evidencia del diagnóstico, la categorización y el tratamiento de los pacientes con prostatitis. En este momento, un enfoque empírico de la "evidencia mejor" parece ser la estrategia de manejo óptimo. La figura 15-9 muestra un algoritmo terapéutico sugerido para las diversas categorías PC/SDPC, y en el cuadro 15-3 se indican los diversos tratamientos médicos, sus dosis, su duración y los fundamentos para su uso en este síndrome.

Los pacientes con prostatitis bacteriana aguda (categoría I) se diagnostican con facilidad y se tratan de manera eficaz con el antibiótico adecuado y el posible drenaje urinario, siempre que el médico mantenga un índice elevado de sospecha de la presencia de absceso prostático en pacientes que no responden con rapidez.

Los pacientes con prostatitis bacteriana crónica (categoría II) son raros en la mayoría de las prácticas clínicas y deben ser tratados con un derivado de las fluoroquinolonas durante un tiempo significativo (4 a 12 semanas) para lograr la mejoría de los síntomas y la prevención de las infecciones urinarias recurrentes. En el caso de la prostatitis recurrente o refractaria puede considerarse el tratamiento prolongado con dosis bajas profilácticas o agentes antimicrobianos supresores, respectivamente, y el agregado de masaje prostático repetido puede tener un beneficio adicional. La cirugía debe ser tenida en cuenta solo como última instancia.

La prostatitis crónica abacteriana y la prostatodinia (categoría III SDPC) constituyen la inmensa mayoría de las prácticas clínicas de cualquier servicio de urología y son las más difíciles de manejar. La evaluación del tracto urinario inferior (por lo menos el screening de la prueba de los dos vasos, premasaje y posmasaje) para descartar la presencia de patógenos, la microscopia del sedi-

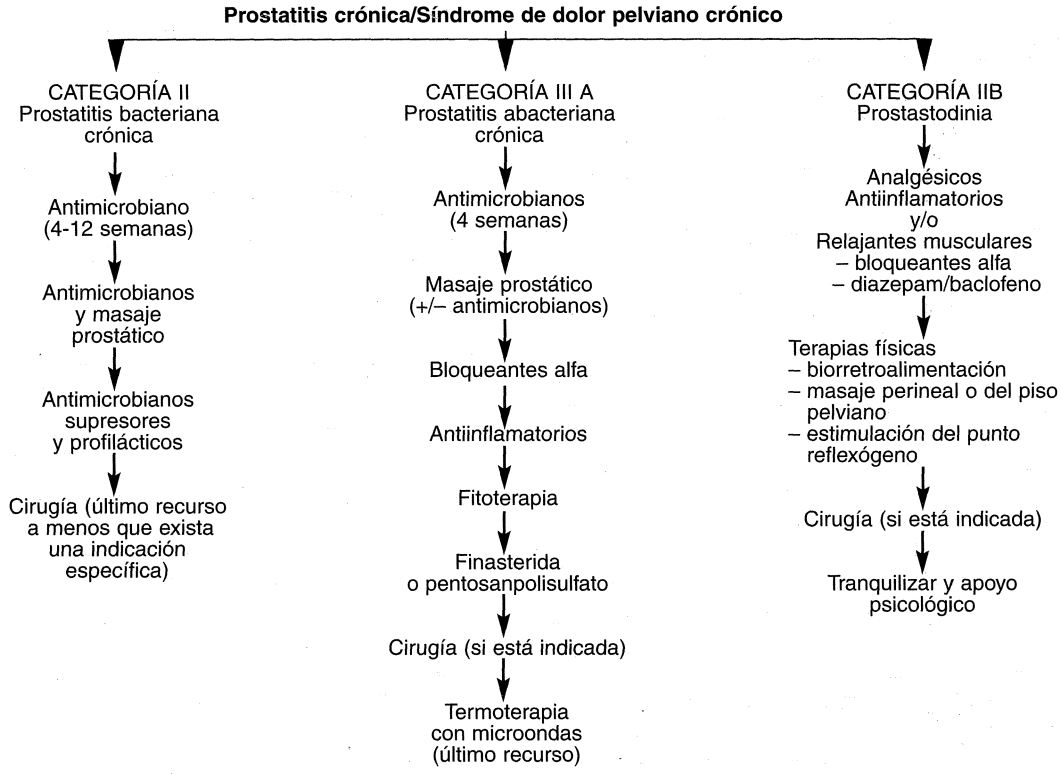


Fig. 15-9. Algoritmo terapéutico sugerido para el tratamiento de pacientes que presentan prostatitis crónica/SDPC.

Cuadro 15-3. *Tratamiento médico sugerido en la prostatitis crónica/síndrome de dolor pelviano crónico*

Clase de tratamiento	*Tratamiento específico*	*Dosis*	*Duración del tratamiento (semanas)*	*Evidencia*
Antibióticos	SMX- TMP	160/800 mg dos veces/día	12	Naber (1999) y Meares (1998) para revisión
	Norfloxacina	400 mg dos veces/día	4-12	Véase cuadro 15-2 para el resumen de datos del ensayo clínico
	Ciprofloxacina	500 mg dos veces/día	4-12	–
	Ofloxacina	300 mg dos veces/día	4-12	–
	Lomefloxacina	400 mg/día	4-12	–
Bolqueantes α	Fenoxibenzamina	10 mg dos veces/día	12	Dunzendorfer y col. (1983) Osborne y col. (1981)
	Alfuzosin	2,5 mg tres veces/día	6	De la Rosette (1992c) Barbalias y col. (1998)
	Terazosina	5 mg/día	4-52	Neal y Moon (1994) Barbalias y col. (1998)
Fitoterapia	Extracto de polen	1 comprimido tres veces/día	24	Buck y col. (1989) Rugendorff y col. (1993)
	Quercetín	500 mg dos veces/día	4	Shoskes y col. (1999)
Antiinflamatorios	Nimesulida	100 mg dos veces/día	2-4	Canale y col. (1993a, 1993b)
	Otros AINE Indometacina Diclofenac Ibuprofeno	Varias	2-4	Evans (1999)
	Rofecoxib	25-50 mg/día	6	Nickel y col. (2001)
	Polisulfuro de pentosano	100 mg tres veces/día	24	Wedren (1987) Nickel y col. (2000) EACP en marcha (2002)
Hormonal	Finasterida	5 mg/día	24	Leskinen y col. (1999) EACP en marcha (2002)
Otro	Alopurinol	300-600 mg/día	24-30	Persson y col. (1996)

AINE, antiinflamatorios no esteroides; EACP, ensayo aleatorizado controlado con placebo; SMX-TMP, trimetoprima-sulfametoxazol.

mento urinario posmasaje prostático para diferenciar la SDPC inflamatoria de la no inflamatoria y el empleo del NIH-CPSI recientemente validado permitirán la racionalización terapéutica óptima y el seguimiento de los pacientes. Hasta que se disponga de resultados de estudios multicéntricos con gran número de casos, aleatorizados, controlados con placebo o con simulación, la mejor medicina guiada por la evidencia sugiere que deben considerarse al menos un ensayo de tratamiento antibiótico que cubra los patógenos potenciales incluso *Chlamydia* y *Ureaplasma* (por lo menos en la categoría IIIA), un tratamiento con bloqueantes α (en particular en pacientes con síntomas obstructivos), los agentes antiinflamatorios, los relajantes musculares, la terapéutica con finasteride (sobre todo en el grupo etario con HPB), la fitoterapia, el polisulfuro de pentosano (especialmente en los pacientes con síntomas vesicales o similares a cistitis intersticial) y la terapia física específica como masaje prostático, perineal o del piso pelviano y la estimulación del punto reflexógeno miofascial y la biorretroalimentación. En los casos rebeldes a todas las modalidades terapéuticas aceptadas o conservadoras, puede requerirse la hipertermia con microondas o termoterapia, o la cirugía (solo en quienes está indicada).

La prostatitis inflamatoria asintomática (categoría IV) por definición no requiere tratamiento sintomático. Sin embargo, el tratamiento antimicrobiano puede indicarse en quienes tienen reservas para tolerar procedimientos endoscópicos, en los que están siendo evaluados por una elevación leve a moderada del antígeno prostático específico y en los pacientes con inflamación concomitante e infertilidad.

BIBLIOGRAFÍA

Abdelatif OM, Chandler FW, McGuire BSJ: *Chlamydia trachomatis* in chronic abacterial prostatitis: Demonstration by colorimetric in situ hybridization. Hum Pathol 1991;22:41-44.

Alexander RB, Brady F, Ponniah S: Autoimmune prostatitis: Evidence of T cell reactivity with normal prostatic proteins. Urology 1997;50: 893-899.

Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, Hebel JR: Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Urology 1998;52:744-749.

Alexander RB, Trissel D: Chronic prostatitis: Results of an Internet survey. Urology 1996;48:568-574.

Anderson RU: Treatment of prostatodynia (pelvic floor myalgia or chronic non-inflammatory pelvic pain syndrome). In Nickel JC (ed): Textbook of Prostatitis. Oxford, United Kingdom, ISIS Medical Media, 1999, pp 357-364.

Anderson RU, Fair WR: Physical and chemical determinations of prostatic secretion in benign hyperplasia, prostatitis and adenocarcinoma. Invest Urol 1976;14:137-140.

Anderson RU, Weller C: Prostatic secretion leukocyte studies in nonbacterial prostatitis (prostatosis). J Urol 1979;121:292-294.

Andreu A, Stapleton AE, Fennell C, et al: Urovirulence determinants in *Escherichia coli* strains causing prostatitis. J Infect Dis 1997;176: 464-469.

Attah E: Non-specific inflammatory lesions of the prostate: Spectrum and patterns. Int Surg 1975:60:158-162.

Baert L, Leonard A: Chronic bacterial prostatitis: 10 years of experience with local antibiotics. J Urol 1988;140:755-757.

Baert L, Leonard A, D'Hoedt M, Vandeursen R: Seminal vesiculography in chronic bacterial prostatitis. J Urol 1986;136:844-845.
Barbalias CA: Prostatodynia or painful male urethral syndrome? Urology 1990;36:146-153.
Barbalias GA, Meares EM, Sant GR: Prostatodynia: Clinical and urodynamic characteristics. J Urol 1983;130:514-517.
Barbalias GA, Nikiforidis G, Liatsikos EN: Alpha-blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics. J Urol 1998:159:883-887.
Barnes RW, Hadley HL, O'Donoghue EPN: Transurethral resection of the prostate for chronic bacterial prostatitis. Prostate 1982;3:215-219.
Bates CP, Arnold EP, Griffiths DJ: The nature of the abnormality in bladder neck obstruction. Br J Urol 1975;47:651-656.
Baumueller A, Madsen PO: Experimental bacterial prostatitis in dogs. Urol Res 1977;5:211-213.
Becopoulos T, Georgoulias D, Constantinides C, et al: Acute prostatitis: Which antibiotic to use first. J Chemother 1990;2:244-246.
Benson PJ, Smith CS: Cytomegalovirus prostatitis. Urology 1992;40: 165-167.
Berger RE, Kessler D, Holmes KK: Etiology, manifestations of epididymitis in young men: Correlations with sexual orientation. J Infect Dis 1987;155:1341-1343.
Berger RE, Krieger JN, Kessler D, et al: Case-control study of men with suspected chronic idiopathic prostatitis. J Urol 1989;141:328-331.
Berger RE, Krieger JN, Rothman I, et al: Bacteria in the prostate tissue of men with idiopathic prostatic inflammation. J Urol 1997;157:863-865.
Berger RE, Miller JE, Rothman I, et al: Bladder petechiae after cystoscopy and hydrodistension in men diagnosed with prostate pain. J Urol 1998;159:83-85.
Berghuis JP, Heiman JR, Rothman I, Berger RE: Psychological and physical factors involved in chronic idiopathic prostatitis. J Psychosom Res 1996;41 :313-325.
Bergman B: On the relevance of gram-positive bacteria in prostatitis. Infection 1994;22(Suppl 1):22.
Bergman B, Wedren H, Holm SE: *Saphylococcus saprophyticus* in males with symptoms of chronic prostatitis. Urology 1989;34:241-245.
Bjerklund Johansen T, Gruneberg RN, Guibert J, et al: The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: A consensus statement. Eur Urol 1998;34:457-466.
Blacklock NJ: Anatomical factors in prostatitis. Br J Urol 1974;46:47-54.
Blacklock NJ: Urodynamic and psychometric observations and their implication in the management of prostatodynia. In Weidner W, Brunner H, Krause W, Rothague CF (eds): Therapy of Prostatitis. Munich, Zuckswerdt, 1986, p 201.
Blacklock NJ: The anatomy of the prostate: Relationship with prostatic infection. Infection 1991;19:S111-S114.
Blacklock NJ, Beavis JP: The response of prostatic fluid pH in inflammation. Br J Urol 1978;46:537-542.
Bourne CW, Frishette WA: Prostatic fluid analysis in prostatitis. J Urol 1967;97:140-144.
Bowers IE, Thomas GB: The clinical significance of abnormal prostatic secretions. J Urol 1958;79:976-982.
Boyle P, Keech M, Nonis A, et al: The Urepik study: A cross-sectional survey of benign prostatic hyperplasia, urinary incontinence and male erectile dysfunction, prostatitis and interstitial cystitis in the UK, France, the Netherlands and Korea. J Epidemiol Biostat 1998;3:179-187.
Brahler E, Wurz I, Unger U, et al: The "Giessen Prostatitis Symptom Score" (GSS): Standardization of the questionnaire and prevalence of symptoms. (Abstract.) J Urol 1997;157(Suppl 4):239.
Bruce AW, Chadwick P, Willet WS, et al: The role of chlamydiae in genitourinary disease. J Urol 1981;126:625-629.
Bruce AW, Reid G: Prostatitis associated with *Chlamydia trachomatis* in 6 patients. J Urol 1989:142:1006-1007.
Buck AC, Rees RWM, Ebeling L: Treatment of chronic prostatitis and prostatodynia with pollen extract. Br J Urol 1989;64:496-499.
Campbell MF: Principles of Urology: An Introductory Text to the Diseases of the Urogenial Tract. Philadelphia, WB Saunders, 1957, pp 311-314.
Campbell TB, Kaufman L, Cook JL: Aspergillosis of the prostate associated with an indwelling bladder catheter: Case report and review. Clin Infect Dis 1992;14:942-944.
Canale D, Scaricabarozzi I, Giorgi P: Use of a novel non-steroid antiinflammatory drug, nimesulide, in the treatment of abacterial prostatovesiculitis. Andrologia 1993;25:163-166.
Canale D, Turchi P, Girogi PM, et al: Treatment of abacterial prostatovasculitis with nimesulide. Drugs 1993;46:147-150.
Carson CC, McGraw VD, Zwadyk P: Bacterial prostatitis caused by *Staphylococcus saprophyticus*. Urology 1982;19:576-578.
Chen KT, Schijj JJ: Coccidioidomycosis of the prostate. Urology 1985;25:82-84.
Chiang PH, Sai EM, Chiang CP: Pilot study of transurethral needle ablation (TUNA) in treatment of nonbacterial prostatitis. J Endourol 1997:11:367-370.
Clemens JQ, Nadler RB, Schaeffer AJ, Bushman W: Biofeedback, pelvic floor re-education and bladder training for chronic pelvic pain syndrome in males. (Abstract 114.) J Urol 2000;163(Suppl):26.
Correll I, Agace W, Klemm P, et al: Type-1 fimbrial expression enhances *Escherichia coli* virulence for the urinary tract. Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93:9827-9832.
Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: Prostatitis. Robbins SL (ed): Robbins' Pathologic Basis of Disease, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999, pp 1025-1027.
Dajani AM, O'Flynn JD: Prostatic abscess: A report of 25 cases. Br J Urol 1968;40:729-736.
Dalton DL: Elevated serum PSA due to acute bacterial prostatitis. Urology 1989;33:465.
Davis BE, Weigel JW: Adenocarcinoma of the prostate discovered in 2 young patients following total prostatovesiculectomy for refractory prostatitis. J Urol 1990;144:744-745.
De la Rosette JJ, Giesen RJ, Huynen AL, et al: Automated analysis and interpretation of transrectal ultrasonography images in patients with prostatitis. Eur Urol 1995;27:47-53.
De la Rosette JJ, Hubregtse MR, Karthaus HF, Debruyne FM: Results of a questionnaire among Dutch urologists and general practitioners concerning diagnostics and treatment of patients with prostatitis syndromes. Eur Urol 1992a;22:14-19.
De la Rosette JJ, Hubregtse MR, Meuleman EJ, et al: Diagnosis and treatment of 409 patients with prostatitis syndromes. Urology 1993a; 41:301-307.
De la Rosette IJ, Karthaus HF, Debruyne FM: Ultrasonographic findings in patients with nonbacterial prostatitis. Urol Int 1992b;48:323-326.
De la Rosette JJ, Karthaus HF, van Kerrebroeck PE, et al: Research in "prostatitis syndromes": The use of alfuzosin (a new alpha 1-receptor-blocking agent) in patients mainly presenting with micturition complaints of an irritative nature and confirmed urodynamic abnormalities. Eur Urol 1992c;22:222-227.
De la Rosette JJ, Ruijgrok MC, Jeuken JM, et al: Personality variables involved in chronic prostatitis. Urology 1993b;42:654-662.
Dilworth IP, Neal DE Jr, Fussell EN, Roberts IA: Experimental prostatitis in non-human primates: I. Bacterial adherence in the urethra. Prostate 1990; 17:227-231.
Dik P, Lock TM, Schrier BP, et al: Transurethral marsupialization of a medial prostatic cyst in patients with prostatitis-like symptoms. J Urol 1996;155:1301-1304.
Di Trapani D, Pavone C, Serretta V, et al: Chronic prostatitis and prostatodynia: Ultrasonographic alterations of the prostate, bladder neck, seminal vesicles and periprostatic venous plexus. Eur Urol 1988:15:230-234.
Doble A, Carter SS: Ultrasonographic findings in prostatitis. Urol Clin North Am 1989;16:763-772.
Doble A, Harris JR, Taylor-Robinson D: Prostatodynia and herpes simplex virus infection. Urology 1991;38:247-248.
Doble A, Thomas BJ, Furr PM, et al: A search for infectious agents in chronic abacterial prostatitis using ultrasound guided biopsy. Br J Urol 1989a;64:297-301.
Doble A, Thomas BJ, Walker MM, et al: The role of *Chlamydia trachomatis* in chronic abacterial prostatitis: A study using ultrasound guided biopsy. J Urol 1989b;141:332-333.
Doble A, Walker MM, Harris JR, et al: Intraprostatic antibody deposition in chronic abacterial prostatitis. Br J Urol 1990;65:598-605.
Domingue GJ: Cryptic bacterial infection in chronic prostatitis: Diagnostic and therapeutic implications. Curr Opin Urol 1998;8:45-49.
Domingue GJ, Human LG, Hellstrom WJ: Hidden microorganisms in "abacterial" prostatitis/prostatodynia. J Urol 1997;157:243.

Donadio AC, Gagliano H, Remedi MM, et al: Time-course study of cellular immune response and testosterone metabolism in an autoimmune model for chronic prostatic inflammation. J Urol 1998;160:1546-1550.
Drach GW: Problems in diagnosis of bacterial prostatitis: Gram-negative, gram-positive and mixed infections. J Urol 1974a;111:630-636.
Drach GW: Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy of chronic bacterial prostatitis. J Urol 1974b;111:637-639.
Drach GW: Chronic bacterial prostatitis: Problems in diagnosis and therapy. Urology 1986;27(Suppl):26-30.
Drach GW, Fair WR, Meares EM, Stamey TA: Classification of benign diseases associated with prostatic paun: Prostatitis or prostatodynia? J Urol 1978;120:266.
Dunnick NR, Ford K, Osborne D, et al: Seminal vesiculography: Limited value in vesiculitis. Urology 1982;20:454-457.
Dunzendorfer U, Kruschwitz K, Letzel H: Effects of phenoxybenzamine on clinical picture, laboratory test results and spermatogram in chronic abacterial prostatitis. Therapiewoche 1983;33:4694-4705.
Egan KJ, Krieger JL: Psychological problems in chronic prostatitis patients with pain. Clin J Pain 1994;10:218-226.
Egan KJ, Krieger JL: Chronic abacterial prostatitis—a urological chronic pain syndrome? Pain 1997;69:213-218.
Evans DTP: Medical management of chronic nonbacterial prostatitis. In Nickel JC (ed): Textbook of Prostatitis. Oxford, United Kingdom, ISIS Medical Media, 1999, pp 293-309.
Eykyn S, Bultitude MI, Mayo ME, Lloyd-Davies RW: Prostatic calculi as a source of recurrent bacteruria in the male. Br J Urol 1974, 46:527-532.
Eyre RC, Aaronson AG, Weinstein BJ: Palisading granulomas of the prostate associated with prior prostatic surgery. J Urol 1986;136:121-122.
Fair WR, Cordonnier JJ: The pH of prostatic fluid: A re-appraisal and therapeutic implications. J Urol 1978;120:695-698.
Fair WR, Couch J, Wehner N: Prostatic antibacterial factor. Identity and significance. Urology 1976;7:169-177.
Farman F: Classification of prostatitis. J Urol 1930;113-117.
Fish DN, Danziger LH: Antimicrobial treatment for chronic prostatitis as a means of defining the role of *Ureaplasma urealyticum*. Urol Int 1993;51:129-132.
Fowler JEJ, Mariano M: Longitudinal studies of prostatic fluid immunoglobulin in men with bacterial prostatitis. J Urol 1984a;131:363-369.
Fowler JEJ, Mariano M: Difficulties in quantitating the contribution of urethral bacteria to prostatic fluid and seminal fluid cultures. J Urol 1984b;132:471-473.
Frazier HA, Spalding TH, Paulson DF: Total prostatoseminal vesiculectomy in the treatment of debilitating perineal pain. J Urol 1992;148: 409-411.
Galley HF, Nelson SJ, Dubbels AM, Webster NR: Effect of ciprofloxacin on the accumulation of interleukin-6, interleukin-8, and nitrite from a human endothelial cell model of sepsis. Crit Care Med 1997,25:1392-1395.
Gasser TC, Larsen EH, Dorflinger T, Madsen PO: The influence of various body fluids and pH on *E. coli* MIC of quinolone derivatives. In Weidner W (ed): Therapy of prostatitis: Experimental and clinical data. Munich, Zuckschwerdt, 1986, pp 50-53.
Gardner W Jr, Culberson D, Bennett B: *Trichomonas vaginalis* in the prostate gland. Arch Pathol Lab Med 1996;110:430-432.
Golz R, Mendling W: Candidosis of the prostate: A rare form of endomycosis. Mycoses 1991;34:381-384.
Gonder MJ: Prostatitis. Lancet 1963;83:305-306.
Granados EA, Riley G, Salvador J, Vincent J: Prostatic abscess: Diagnosis and treatment. J Urol 1992;148:80-82.
Harada K, Tanahashi Y, Igari D, et al: Clinical evaluation of inside echo patterns in gray scale prostatic echography. J Urol 1980,124:216-220.
Heidler H: Clinical effects of ciprofloxacin: Clinical results in chronic bacterial prostatitis. In Lode H (ed): Ciprofloxacin un Clinical Practice: New Light on Established and Emerging Uses. Stuttgart, Zuckschwerdt, 1990, pp 53-56.
Hellstrom W, Schmidt RA, Lue TF, Tanagho EA: Neuromuscular dysfunction in nonbacterial prostatitis. Urology 1987;30:183-188.
Henline RB: Prostatitis and seminal vesiculitis: Acute and chronic. JAMA 1943;608-615.
Hennenfent BR, Feliciano AE Jr: Changes in white blood cell counts in men undergoing thrice-weekly prostatic massage, microbial diagnosis and antimicrobial therapy for genitourinary complaints. Br J Urol 1998; 81:370-376.
Hitchens AP, Brown CP: The bacteriology of chronic prostatitis. Am J Public Health 1913;3:884-891.
Hochreiter WW, Nadler RB, Koch AE, et al: Diagnostic value of serial cytokine changes in expressed prostatic secretions. J Urol 2000; 163(Suppl):24.
Holm M, Meyhoff HH: Chronic prostatic pain: A new treatment option with finasteride? Scand J Urol Nephrol 1996;31:213-215.
Indudhara R, Singh SK, Vaidynanthan S, Banerjee CK: Isolated invasive candidal prostatitis. Urol Int 1992,48:362-364.
Isaacs JT: *Ureaplasma urealyticum* in the urogenital tract of patients with chronic prostatitis or related symptomatology. Br J Urol 1993; 72:918-921.
Jameson RM: Sexual activity and the variations of the white cell content of the prostatic secretion. Invest Urol 1967;5:297-302.
Jimenez-Cruz JF, Martinez FM, Allona AA, et al: Prostatitis: Are the gram-positive organisms pathogenic? Eur Urol 1984;10:311-314.
Jimenez-Cruz JF, Tormo FB, Gomez JG: Treatment of chronic prostatitis: Intraprostatic antibiotic injections under echography control. J Urol 1988;139:967-970.
Kaplan SA, Ikeguchie F, Santarosa RP, et al: Etiology of voiding dysfunction in men less than 50 years of age. Urology 1996;47:836-839.
Kaplan SA, Santarosa RP, D'Alisera PM, et al: Pseudodyssynergia (contraction of the external sphincter during voiding) misdiagnosed as chronic nonbacterial prostatitis and the role of biofeedback as a therapeutic option. J Urol 1997;157:2234-2237.
Kaplan SA, Te AE, Jacobs BZ: Urodynamic evidence of vesical neck obstruction in men with misdiagnosed chronic nonbacterial prostatitis and the therapeutic role of endoscopic incision of the bladder neck. J Urol 1994;152:2063-2065.
Keay S, Zhang CO, Baldwin BR, et al: Polymerase chain reaction amplification of bacterial 16s rRNA genes in prostate biopsies from men without chronic prostatitis. Urology 1999;53:487-491.
Keltikangas-Jarvinen L, Ruokalainen J, Lethonen T: Personality pathology underlying chronic prostatitis. Psychother Psychosom 1982;37:87-95.
Kennelly MJ, Oesterling JE: Conservative management of a seminal vesicle abscess. J Urol 1989:141:1432-1433.
Kirby RS: Surgical considerations in the management of prostatitis. In Nickel JC (ed): Textbook of Prostatitis. Oxford, United Kingdom, ISIS Medical Media, 1999, pp 346-364.
Kirby RS, Lowe D, Bultitude MI, Shuttleworth KED: Intraprostatic urinary reflux: An aetiological factor in abacterial prostatitis. Br J Urol 1982;54:729-731.
Koff W: Clinical trial comparing lomefloxacin and ofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis. Rev Bras Med 1996;53:88-91.
Kohnen PW, Drach GW: Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: A histologic and bacteriologic study. J Urol 1979;121:755-760.
Koroku M, Kumamoto Y, Hirose T: A study on the role of *Chlamydia trachomatis* in chronic prostatitis–analysis of anti-*Chlamydia trachomatis* specific IgA in expressed prostate secretion by Western-blotting method. Kansenshogaku Zasshi 1995;69:426-437.
Krieger JN, Egan KJ: Comprehensive evaluation and treatment of 75 men referred to chronic prostatitis clinic. Urology 1991;38:11-19.
Krieger JN, Egan KJ, Ross SO, et al: Chronic pelvic pains represent the most prominent urogenital symptoms of "chronic prostatitis." Urology 1996a;48:715-721.
Krieger JN, Jacobs R, Ross SO: Detecting urethral and prostatic inflammation in patients with chronic prostatitis. Urology 2000;55: 186-192.
Krieger JN, Nyberg LJ, Nickel JC: NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA 1999;282:236-237.
Krieger JN, Riley DE, Roberts MC, Berger RE: Prokaryotic DNA sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis. J Clin Microbiol 1996b;34:3120-3128.
Kuberski T: *Trichomonas vaginalis* associated with nongonococcal urethritis and prostatitis. Sex Transm Dis 1980;7:135-136.
Kumon H: Detection of a local prostatic immune response to bacterial prostatitis. Infection 1992;20:5236-5238.
Kumon H: Immunological aspects of prostatitis. In Nickel JC (ed): Textbook of Prostatitis. Oxford, United Kingdom, ISIS Medical Media, 1999. pp 157-164.

Kuroda K, Sawamura Y, Tajima M, et al: Detection of *Chlamydia trachomatis* in urethra of patients with urogenital infection. Hinyokika Kiyo 1989;35:453-456.

Lafontaine PD, Middleman BR, Graham SD Jr, Sanders WH: Incidence of granulomatous prostatitis and acid-fast bacilli after intravesicular BCG therapy. Urology 1997;49:363-366.

Lapatin WB, Martynik M, Hickey DP, et al: Retrograde transurethral balloon dilation of prostate: Innovative management of abacterial chronic prostatitis and prostatodynia. Urology 1990;36:508-510.

Leskinen M, Lukkarinen O, Marttilla T: Effects of finasteride in patients with inflammatory chronic pelvic pain syndrome: A double-blind, placebo controlled, pilot study. Urology 1999;53:502-505.

Littrup PJ, Lee F, McLeary RD, et al: Transrectal US of the seminal vesicles and ejaculatory ducts: Clinical correlation. Radiology 1988; 168:625-628,

Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJJ, et al: The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: Development and validation of a new outcome measure. J Urol 1999;162:369-375.

Lomberg H, Cedergren B, Leffler H, et al: Influence of blood groups on the bio-availability of receptors for attachment of uropathogenic *Escherichia coli.* Infect Immun 1986;51:919-926.

Lopez-Plaza I, Bostwick DG: Prostatitis. In Bostwick DG (ed): Pathology of the Prostate. New York, Churchill Livingstone, 1990, pp 15-30.

Lowe FC, Fagelman E: Phytotherapeutic agents in the treatment of chronic prostatitis. In Nickel JC (ed): Textbook of Prostatitis. Oxford United Kingdom, ISIS Medical Media, 1999, pp 329-331.

Lowentritt JE, Kawahara K, Human LG, et al: Bacterial infection in prostatodynia. J Urol 1995;154:1378-1381.

Ludwig M, Schroeder-Printzen I, Ludecke G, Weidner W: Comparison of expressed prostatitic secretions with urine after prostatic massage–a means to diagnose chronic prostatitis/inflammatory chronic pelvic pain syndrome. Urology 2000;55:175-177.

Ludwig M, Weidner W, Schroeder-Printzen I, et al: Transrectal prostatic sonography as a useful diagnostic means for patients with chronic prostatitis or prostatodynia. Br J Urol 1994;73:664-668.

Madsen PO, Baumueller A, Hoyme U: Experimental models for determination of antimicrobials in prostatic tissue, interstitial fluid and secretion. Scand J Infect Dis Suppl 1978;14:145-150.

Madsen PO, Drescher P, Gasser TC: Basis for anti-bacterial treatment of prostatitis: Experimental and clinical pharmacokinetic studies and models. In Weidner W, Madsen PO, Schiefer HG (ed): Prostatitis: Etiopathology, Diagnosis and Therapy. Berlin, Springer-Verlag, 1994, 110-122.

Mardh PA, Colleen S: *Chlamydia* in chronic prostatitis. Scand J Urol Nephrol 1972;9:8-16.

Mardh PA, Colleen S: Search for uro-genital tract infections in patients with symptoms of prostatitis. Studies on aerobic and strictly anaerobic bacteria, mycoplasmas, fungi, trichomonads and viruses. Scand J Urol Nephrol 1975;9:8-16.

Mardh PA, Ripa KT, Colleen S, et al: Role of *Chlamydia trachomatis* in non-acute prostatitis. Br J Vener Dis 1978;54:314-330.

Marmar JL, Praiss DE, Katz S, et al: A protocol for evaluation of prostatitis. Urology 1980;16:261-265.

Mayo ME, Ross SO, Krieger JN: Few patients with "chronic prostatitis" have significant bladder outlet obstruction. Urology 1998;52: 417-421.

McGuire EJ, Lytton B: Bacterial prostatitis: Treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole. Urology 1976 7:499-500.

McNaughton-Collins M, Fowler FJ, Elliott DB, et al: Diagnosing and treating chronic prostatitis: Do urologists use the four-glass test? Urology 2000a;55:403-407.

McNaughton-Collins M, O'Leary M: Prostatitis symptom scores. In Nickel (ed): Textbook of Prostatitis. Oxford, United Kingdom, ISIS Medical Media, 1999, pp 187-196.

McNaughton-Collins M, O'Leary MP, Litwin MS, et al: Quality of life is impaired in men with chronic prostatitis: Results from the NIH Cohort study. (Abstract 98.) J Urol 2000b;163(Suppl):23.

McNaughton-Collins M, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ: How common is prostatitis? A national survey of physician visits. J Urol 1998;159:1224-1228.

McNaughton-Collins M, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ: Distinguishing chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia symptoms: Results of a national survey of physician visits. Urology 1999; 53:921-925.

McNeal JE: Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pathol 1968;49:347-357.

Meares EM Jr: Observations on the activity of trimethoprim-sulfamethoxazole in the prostate. J Infect Dis 1973;129(Suppl):679-685.

Meares EM Jr: Infection stones of prostate gland. Laboratory diagnosis and clinical management. Urology 1974;4:560-566.

Meares EM Jr: Long-term therapy of chronic bacterial prostatitis with trimethoprim-sulfamethoxazole. Can Med Assoc J 1975;112(Suppl): 22-25.

Meares EM Jr: Serum antibody titers in urethritis and chronic bacterial prostatitis. Urology 1977;10:305-309.

Meares EM Jr: Serum antibody titers in treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole for chronic prostatitis. Urology 1978;11:141-146.

Meares EM Jr: Acute and chronic prostatitis: Diagnosis and treatment. Infect Dis Clin North Am 1987;1:855-873.

Meares EM Jr: Acute and chronic prostatitis and prostatodynia. In Fitzpatrick JM, Krane RJ (ed): The Prostate. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1989, pp 62-75.

Meares EM Jr: Prostatitis and related disorders. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (ed): Campbell's Urology, 7th ed. Philadelphia WB Saunders. 1998, p 615.

Meares EM Jr, Stamey TA: Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest Urol 1968;5:492-518.

Mehik A, Hellstrom P, Lukkarinen O, et al: Increased intraprostatic pressure in patients with chronic prostatitis. Urol Res 1999;27:277-279.

Mellan J, Raboch J, Kohlicek J: The problem of prostatic neurosis. Cesk Psychiatr 1973;69:112-117.

Mendlewich J, Schulman CC, De Schutter B, Wilmotte J: Chronic prostatitis: Psychosomatic incidence. Psychother Psychosom 1971;19: 118-125.

Miller JL, Rothman I, Vavendam TG, Berger RE: Prostatodynia and interstitial cystitis: One and the same? Urology 1995;45:587-590.

Mobley DE: Erythromycin plus sodium bicarbonate in chronic bacterial prostatitis. Urology 1974;3:60-62.

Mobley DE: Bacterial prostatitis: Treatment with carbenicillin indanyl sodium. Invest Urol 1981;19:31-33.

Moon TD: Questionnaire survey of urologists and primary care physicians' diagnostic and treatment practices for prostatitis. Urology 1997;50:543-547.

Moon TD: Immunology of chronic prostatitis: Etiological and therapeutic considerations. Curr Opin Urol 1998;8:39-43.

Moon TD, Clegan S, Neal DE Jr: Prostate specific antigen and prostatitis II. PSA production and release kinetics in vitro. Prostate 1992;20:113-116.

Moon TD, Hagen L, Heisey DM: Urinary symptomatology in younger men. Urology 1997;50:700-703.

Murnaghan BF, Millard RJ: Urodynamic evaluation of bladder neck obstruction in chronic prostatitis. Br J Urol 1984;56:713-716.

Naber KJ: Antibiotic treatment of chronic bacterial prostatitis. In Nickel JC (ed): Textbook of Prostatitis. Oxford, United Kingdom, ISIS Medical Media, 1999, pp 283-292.

Naber KG, Giamarellou H: Proposed study design in prostatitis. Infection 1994;22:S59-S61.

Naber KJ, Madsen PO: Antibiotics: Basic concepts. In Nickel JC (ed): Textbook of Prostatitis. Oxford, United Kingdom, ISIS Medical Media, 1999, pp 83-94.

Nadler RB, Koch AE, Campbell PL, et al: Interleukin IL-1 beta and TNF-alpha in prostatic secretions are indicators in the evaluation of men with chronic prostatitis. J Urol 2000;164:214-218.

Neal DE Jr: Treatment of acute prostatitis. In Nickel JC (ed): Textbook of Prostatitis. Oxford, United Kingdom, ISIS Medical Media, 1999, pp 279-284.

Neal DE Jr, Clejan S, Sarma D, Moon TD: Prostate specific antigen and prostatitis: I. Effect of prostatitis on serum PSA in the human and nonhuman primate. Prostate 1992;20:105-111.

Neal DE Jr, Dilworth JP, Kaack MB, et al: Experimental prostatitis in non-human primates: II. Ascending acute prostatitis. Prostate 1990; 17:233-239.

Neal DE Jr, Moon TD: Use of terazosin in prostatodynia and validation of a symptom score questionnaire. Urology 1994;43:460-465.

Nickel AC: The bacteriology of chronic prostatitis and seminal vesiculitis and elective localization of the bacteria as isolated. J Urol 1930; 24:343-357.

Nickel JC: Practical approach to the management of prostatitis. Tech Urol 1995; 1:162-167.
Nickel JC: Rational management of nonbacterial prostatitis and prostatodynia. Curr Opin Urol 1996;6:53-58.
Nickel JC: The Pre and Post Massage Test (PPMT): A simple screen for prostatitis. Tech Urol 1997a;3:38-43.
Nickel JC: The role of the animal model in the study of prostatitis. In Bergan T (ed): Urinary Tract Infections. Basel, Karger, 1997b, pp 89-97.
Nickel JC: Prostatitis: Myths and realities. Urology 1998a-51:362-366.
Nickel JC: Effective office management of chronic prostatitis. Urol Clin North Am 1998b;25:677-684.
Nickel JC: Prostatitis: An historic perspective. In Nickel JC (ed): Textbook of Prostatitis. Oxford, United Kingdom, ISIS Medical Media 1999a, pp 3-17.
Nickel JC: Prostatitis: Evolving management strategies. Urol Clin North Am 1999b;26:743-751.
Nickel JC: 5 alpha reductase therapy for chronic prostatitis. In Nickel JC (ed): Textbook of Prostatitis. Oxford, United Kingdom, ISIS Medical Media, 1999c, pp 333-337.
Nickel JC: Heat therapy for chronic prostatitis. In Nickel JC (ed): Textbook of Prostatitis. Oxford, United Kingdom, ISIS Medical Media 1999d, pp 339-346.
Nickel JC: Prostatitis: An infectious disease? Infect Urol 2000a;13:31-38.
Nickel JC: Prostatitis: Lessons from the 20th century. BJU Int 2000b, 85:179-185.
Nickel JC, Alexander R, Anderson R, et al: Prostatitis unplugged: Prostate massage revisited. Tech Urol 1999a;5:1-7.
Nickel JC, Costerton JW: Coagulase-negative staphylococcus in chronic prostatitis. J Urol 1992;147:398-400.
Nickel JC, Costerton JW: Bacterial localization in antibiotic-refractory chronic bacterial prostatitis. Prostate 1993;23:107-114.
Nickel JC, Costerton JW, McLean RJ, Olson M: Bacterial biofilms: Influence on the pathogenesis, diagnosis and treatment of urinary tract infections. J Antimicrob Chemother 1994;33:31-41.
Nickel JC, Downey J, Clark J, et al: Antibiotic pharmacokinetics in the inflamed prostate. J Urol 1995;153:527-529.
Nickel JC, Downey J, Feliciano AEJ, Hennenfent B: Repetitive prostatic massage therapy for chronic refractory prostatitis: The Philippine experience. Tech Urol 1999b;5:146-151.
Nickel JC, Downey J, Hunter D, Clark J: Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index. J Urol 2001a;165:842-845.
Nickel JC, Downey J, Johnston B, et al: Predictors of patient response to antibiotic therapy for the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A prospective multicenter clinical trial. J Urol 2001b;165: 1539-1544.
Nickel JC, Downey J, Young I, Boag A: Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. Br J Urol 1999c;84: 976-981.
Nickel JC, Gittleman M, Malek G, et al: Effects of rofecoxib in patients with chronic nonbacterial prostatitis: A placebo controlled pilot study. J Urol 2001;165(Suppl):27 (Abstract #114).
Nickel JC, Johnston B, Downey J, et al: Pentosanpolysulfate therapy for chronic nonbacterial prostatitis (chronic pelvic pain syndrome category IIIA): A prospective multicenter clinical trial. Urology 2000;56:413-417.
Nickel JC, MacLean RJL: Bacterial biofilms in urology. Infect Urol 1998;11:168-175.
Nickel JC, Nigro M, Valiquette L, et al: Diagnosis and treatment of prostatitis in Canada. Urology 1998a;52:797-802.
Nickel JC, Nyberg LM, Hennenfent M: Research guidelines for chronic prostatitis: Consensus report from the first National Institutes of Health International Prostatitis Collaborative Network. Urology 1999d;54:229-233.
Nickel JC, Siemens DR, Johnston B: Transurethral radiofrequency hot balloon thermal therapy in chronic nonbacterial prostatitis. Tech Urol 1998b;4:128-130.
Nickel JC, Siemens DR, Lundie MJ: Allopurinol for prostatitis: Where is the evidence? Lancet 1996;347:1711-1712.
Nickel JC, Sorensen R: Transurethral microwave thermotherapy for nonbacterial prostatitis: A randomized double-blind sham controlled study using new prostatitis specific assessment questionnaires. J Urol 1996;155:1950-1954.
Nielsen ML, Justesen J: Studies on the pathology of prostatitis: A search for prostatic infections with obligate anaerobes in patients with chronic prostatitis and chronic urethritis. Scand J Urol Nephrol 1974-8:1-6.
Nilsson S, Johanisson G, Lycke E: Isolation of *C. trachomatis* from the urethra and prostatic fluid in men with signs and symptoms of acute urethritis. Acta Dermatol Venereol 1981;61:456-459.
Novicki DE, Larson TR, Swanson SK: Interstitial cystitis in men. Urology 1998;52:621-624.
O'Conor VJ: Therapeutic value of prostatic massage: With a discussion on prostatitis and the significance of proper rectal palpation of the prostate gland. Med Clin North Am 1936; 19: 1181-1185.
Ohkawa M, Yamaguchi K, Tokunaga S, et al: *Ureaplasma urealyticum* in the urogenital tract of patients with chronic prostatitis or related symptomatology. Br J Urol 1993a;72:918-921.
Ohkawa M, Yamaguchi K, Tokunaga S, et al: Antimicrobial treatment for chronic prostatitis as a means of defining the role of *Ureaplasma urealyticum.* Urol Int 1993b;51:129-132.
O'Leary M, Barry M, Fowler F: Hard measures of subjective outcomes: Validating symptom indices in urology. J Urol 1992;148:1546-1548.
Oliveri RA, Sachs RM, Castl PG: Clinical experiences with Geocillin in the treatment of bacterial prostatitis. Curr Ther Res 1979;25:415-421.
Orland SM, Hanno PM, Wein AJ: Prostatitis, prostatosis and prostatodynia. Urology 1985:25:439-459.
Osborn DE, George NJR, Rao PN: Prostatodynia–Physiological characteristics and rational management with muscle relaxants. Br J Urol 1981;156:621-623.
O'Shaughnessy EJ, Parrinno PS, White JD: Chronic prostatitis–fact or fiction? JAMA 1956,Feb 18:540-542.
Pai MG, Baht HS: Prostatic abscess. J Urol 1972;108:599-600.
Patel PS, Wilbur AC: Cystic seminal vesiculitis: CT demonstration. J Comput Assist Tomogr 1987;11:1103-1104.
Paulson DE, White RD: Trimethoprim-sulfamethoxazole and minocycline hydrochloride in the treatment of culture-proved bacterial prostatitis. J Urol 1978;120:184-185.
Peeling WB, Griffiths GJ: Imaging of the prostate by ultrasound. J Urol 1984;132:217-224.
Perachino M, Bozzo W, Vitali A, et al: Does transurethral thermotherapy induce a long-term alpha blockade? Eur Urol 1993;23:299-301.
Persson BE, Ronquist G: Evidence for a mechanistic association between nonbacterial prostatitis and levels of urate and creatinine in expressed prostatic secretion. J Urol 1996;155:958-960.
Persson BE, Ronquist G, Ekblom M: Ameliorative effect of allopurinol on nonbacterial prostatitis: A parallel double-blind controlled study. J Urol 1996;155:961-964.
Pfau A: Bacterial prostatitis caused by *Staphylococcus saprophyticus.* Urology 1983;21:102-103.
Pfau A: The treatment of chronic bacterial prostatitis. Infection 1991; 19(Suppl 3):160-164.
Pfau A, Perlberg S, Shapira A: The pH of the prostatic fluid in health and disease: Implications of treatment in chronic bacterial prostatitis. J Urol 1978;119:384-387.
Poletti F, Medici MC, Alinovi A, et al: Isolation of *Chlamydia trachomatis* from the prostatic cells in patients affected by nonacute abacterial prostatitis. J Urol 1985;134:691-693.
Pust RA, Ackenheil-Koppe HR, Gilbert P, Weidner W: Clinical efficacy of ofloxacin (Tarivid) in patients with chronic bacterial prostatitis: Preliminary results. J Chemother 1989;1(Suppl 4):469-471.
Ramiraz CT, Ruiz JA, Gomez AZ, et al: A crystallographic study of prostatic calculi. J Urol 1980;124:840-843.
Ramirez RCH, Saavedra S, Fernandez MI, et al: Bacteriology and microbiological complications in patients with chronic bacterial prostatitis (CBP) after using quinolones. (Abstract 232.) Presented at 6th International Congress of Infectious Diseases, Prague, Czech Republic, April, 1994.
Riedasch G, Mohring K, Ritz E: Antibody-coated bacteria in ejaculate in bacterial prostatitis. Urology 1984;23:252-255.
Riedasch G, Mohring K, Ritz E: Do antibody-coated bacteria prove bacterial prostatitis? Infection 1991;19:S141-S143.
Riegel P, Ruimy R, De Briel D, et al: *Corynebacterium seminale* sp nov, a new species associated with genital infections in male patients. J Clin Microbiol 1995;33:2244-2249.
Riley DE, Berger RE, Miner DC, Krieger JN: Diverse and related 16S rRNA-encoding DNA sequences in prostate tissues of men with chronic prostatitis. J Clin Microbiol 1998;36:1646-1652.

Ritter JS, Lippow C: Pathological and bacteriological processes present in prostatitis and tissue reaction to therapy. J Urol 1938;39: 111-117.
Roberts RO, Lieber MM, Bostwick DG, Jacobsen SJ: A review of clinical and pathological prostatitis syndromes. Urology 1997;49:809-821.
Roberts RO, Lieber MM, Rhodes T, et al: Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis: The Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men. Urology 1998;51:578-584.
Robertson C, Boyle P, Nonis A, Keech M, et al: International population-based study of urological conditions: The Urepik study. II. Comparative prostatitis data. J Urol 1999;4(Suppl):32A.
Robertson C, Boyle P, Mazzetta C, et al: The healthcare burden of prostatitis: The Urepik study. Eur Urol 2000;37(Suppl 2):46.
Rovik J, Doehlin I: Prostatic abscess: Imaging with transrectal ultrasound. Scand J Urol Nephrol 1989;23:307-308.
Rugendorff EW, Weidner W, Ebeling L: Results of treatment with pollen extract (Cernilton N) in chronic prostatitis and prostatodynia. Br J Urol 1993;71:433-438.
Ruggieri MR, Braverman AS, Filer-Marten S, et al: Biochemical markers for inflammation and glands that contribute to the semen in chronic prostatitis patients. J Urol 2000;163(Suppl):26.
Sahin A, Eiley D, Goldfischer ER, et al: The in vitro bactericidal effect of microwave energy on bacteria that cause prostatitis. Urology 1998;52:411-415.
Sant GR, Heaney JA, Meares EM: "Radical" transurethral prostatic resection in the management of chronic bacterial prostatitis. J Urol 1984;131(Suppl):184A.
Sant GR, Kominski A: Interstitial cystitis in men is frecuently misdiagnosed as non-bacterial prostatitis/prostatodynia. In Abstracts of the NIDDK/NIH/ICA 1997 International Research Symposium on Interstitial Cystitis, October 30-31, Washington, DC, 1997, pp 31.
Sant GR, Nickel JC: Interstitial cystitis in chronic prostatitis: The same syndrome? In Nickel JC (ed): Textbook of Prostatitis. Oxford, United Kingdom, ISIS Medical Media, 1999, pp 169-176.
Saw KC, Hartfall WG, Rowe RCG: Tuberculous prostatitis: Nodularity may simulate malignancy. Br J Urol 1993;72:249.
Schaeffer AJ: Potential role of phase variation of type 1 pili in urinary tract infection and bacterial prostatitis. Infection 1991;19:S144-S149.
Schaeffer AJ, Darras FS: The efficacy of nomoxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis refractory to trimethoprim-sulfamethoxazole and/or carbenicillin. J Urol 1990,144:690-693.
Schaeffer AJ, Wendel EF, Dunn JK, Grayhack JT: Prevalence and significance of prostatic inflammation. J Urol 1981;125:215-219.
Schappert S: National Ambulatory Medical Care Survey, 1991 Summary. Vital Health Stat 13 1004;116.
Schwarz J: Mycotic prostatitis. Urology 1982;19:1-5.
Serel TA, Kosar A, Osturk A, et al: Treatment with neodymium: Yag laser in patients with chronic prostatitis: A preliminary report. Int Urol Nephrol 1997;29:53-58.
Sharer WC, Fair WR: The pharmacokinetics of antibiotic diffusion in chronic bacterial prostatitis. Prostate 1982;3:139-148.
Shaw TK, Watson GM, Barnes DG: Microwave hyperthermia in the treatment of chronic abacterial prostatitis and prostatodynia: Results of a double-blind placebo controlled trial. J Urol 1993;149(Suppl):405A.
Shortliffe LM, Elliott K, Sellers RG: Measurement of urinary antibodies to crude bacterial antigen in patients with chronic bacterial prostatitis. J Urol 1989;141:632-636.
Shortliffe LM, Sellers RG, Schachter J: The characterization of nonbacterial prostatitis: Search for an etiology. J Urol 1992;148:1461-1466.
Shortliffe LM, Wehner N: The characterization of bacterial and nonbacterial prostatitis by prostatic immunoglobulins. Medicine 1986;65: 399-414.
Shortliffe LM, Wehner N, Stamey TA: The detection of a local prostatic immunologic response to bacterial prostatitis. J Urol 1981a; 125:509-515.
Shortliffe LM, Wehner N, Stamey TA: Use of a solid-phase radioimmunoassay and formalin-fixed whole bacterial antigen in the detection of antigen-specific immunoglobulin in prostatic fluid. J Clin Invest 1981b; 67:790-799.
Shoskes DA, Zeitlin SI: Use of prostatic massage in combination with antibiotics in the treatment of chronic prostatitis. Prostate cancer and prostatic diseases 1999;2:159-162.
Shoskes DA, Zeitlin SI, Shahed A, Rajfer J: Quercetin in men with category III chronic prostatitis: A preliminary prospective, double-blind, placebo control trial. Urology 1999;34:960-963.
Shurbaji MS, Gupta PK, Myers J: Immunohistochemical demonstration of chlamydial antigens in association with prostatitis. Mod Pathol 1998;1: 348-351.
Simmons P, Thin R: Minocycline in chronic abacterial prostatitis: A double-blind prospective trial. Br J Urol 1985;57:43-45.
Siroky MB, Goldstein I, Krane RJ: Functional voiding disorders in men. J Urol 1981;126:200-204.
Smith JW, Jones SR, Reed WP, et al: Recurrent urinary tract infections in men. Ann Intern Med 1979;91:544-548.
Stamey TA: Pathogenesis and Treatment of Urinary Tract Infections. Baltimore, Williams & Wilkins, 1980, pp 343-429.
Stamey TA, Meares EMJ, Winningham DG: Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. J Urol 1970;103: 187-194.
Stearns D: Seminal vesiculitis: A diagnostic problem. J Int Coll Surg 1963;40:354-363.
Sue DE, Chicola C, Brand-Zawadzki MN, et al: MR imaging in seminal vesiculitis. J Comput Assist Tomogr 1989;13:662-664.
Sutor DJ, Wooley SE: The crystalline composition of prostatic calculi. Br J Urol 1974,46:533-535.
Suzuki T, Kurokawa K, Suzuki K, et al: Transurethral balloon laser hyperthermia for chronic non-bacterial prostatitis: A clinical trial. Int J Urol 1995;2:29-32.
Szoke 1, Torok L, D'Osa E, et al: The possible role of anaerobic bacteria in chronic prostatitis. Int J Androl 1998;21:163-168.
Tanner MA, Shoskes DE, Shahed A, Pace NR: Prevalence of corynebacterial 16S rRNA sequences in patients with bacterial and "non-bacterial" prostatitis. J Clin Microbiol 1999;37:1863-1870.
Theodorou C, Konidaris D, Moutzouris G, Becopoulos T: The urodynamic profile of prostatodynia. BJU Int 1999;84:461-463.
True LD, Berger RE, Rothman I, et al: Prostate histopathology in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome, a prospective biopsy study. J Urol 1999;162:2014-2018.
Van Howe RS: Circumcision and infectious diseases revisited. Pediatr Infect Dis 1998;17:1-6.
Vassily O, Andrey S, Evgenii D, et al: Efficacy of transrectal microwave hyperthermia (TRMH) in the treatment of chronic prostatitis. A randomized sham controlled comparative study. J Urol 1999;161 (Suppl):33A.
Veneziano S, Pavlica P, Mannini D: Color Doppler ultrasonographic scanning in prostatitis: Clinical correlation. Eur Urol.1995; 28:6-9.
Vinje O, Fryjordet A, Bruu AL, et al: Laboratory findings in chronic prostatitis–with special reference to immunological and microbiological aspects. Scand J Urol Nephrol 1983;17:291-297.
Von Lackum WH: Clinical and experimental data on prostatic infection. J Urol 1927;18:293-306.
Von Lackum WH: The infected prostate. Mayo Clin Proc 1928;3:14-16.
Webster GD, Lockhart JL, Older RA: The evaluation of bladder neck dysfunction. J Urol 1980;123:196-198.
Wedren H: Effects of sodium pentosanpolysulphate on symptoms related o chronic non-bacterial prostatitis. A double-blind randomized study. Scand J Urol Nephrol 1987;21:81-88.
Wedren H: On chronic prostatitis with special studies of *Staphylococcus epidermidis*. Scand J Urol Nephrol Suppl 1989;123:1-36.
Weidner W: Prostatitis–diagnostic criteria, classification of patients and recommendations for therapeutic trials. Infection 1992;20:227-231.
Weidner W, Arens M, Krauss H, et al: *Chlamydia trachomatis* in "abacterial" prostatitis: Microbiological, cytological and serological studies. Urol Int 1983;38:146-149.
Weidner W, Brunner H, Krause W: Quantitative culture of *Ureaplasma urealyticum* in patients with chronic prostatitis or prostatosis. J Urol 1980;124:622-625.
Weidner W, Ebner H: Cytological analysis of urine after prostatic massage (VB3): A new technique for discriminating diagnosis of prostatitis. In Brunner H, Krause W, Rothaug CF, Weidner E (ed): Chronic prostatitis. Stuttgart, Schattauer, 1985, pp 141-151.
Weidner W, Ludwig M: Diagnostic management of chronic prostatitis. In Weidner W, Madsen PO, Schiefer HG (eds): Prostatitis–etiopathology, diagnosis and therapy. Berlin, Springer-Verlag, 1994, pp 158-174.

Weidner W, Schiefer HG, Brahles E: Refractory chronic bacterial prostatitis: A reevaluation of ciprofloxacin treatment after a median followup of 30 months. J Urol 1991a;146:350-352.

Weidner W, Schiefer HG, Dalhoff A: Treatment of chronic bacterial prostatitis with ciprofloxacin. Results of a one-year follow-up study. Am J Med 1987;82:280-283.

Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, et al: Chronic prostatitis: A thorough search for etiologically involved microorganisms in 1461 patients. Infection 1991b;19:119-125.

Weinberger M, Cytron S, Servadio C, et al: Prostatic abscess in the antibiotic era. Rev Infect Dis 1988;10:239-249.

Wenninger K, Heiman JR, Rothman I, et al: Sickness impact of chronic nonbacterial prostatitis and its correlates. J Urol 1996;155:965-968.

Wishnow K, Wehner N, Stamey T: The diagnostic value of the immunologic response in bacterial and nonbacterial prostatitis. J Urol 1982;127:689-694.

Wright ET, Chmiel JS, Grayhack JT, Schaeffer AJ: Prostatic fluid inflammation in prostatitis. J Urol 1994;152:1-3.

Yamamoto M, Hibi H, Shatoshi A, Miyake K: Chronic bacterial prostatitis treated with intraprostatic injection of antibiotics. Scand J Urol Nephrol 1996;30:199-201.

Yavascaoglu I, Oktay B, Simsek U, Ozyurt M: Role of ejaculation in the treatment of chronic non-bacterial prostatitis. Int J Urol 1999;6:130-134.

Yoshimura T, Kurita C, Usami E, et al: Immunomodulatory action of levofloxacin on cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells. Chemotherapy 1996;42:459-464.

Young HH, Gereghty JT, Stevens AR: Chronic prostatitis. Johns Hopkins Hosp Rep 1906;3:271-384.

Zaichick VY, Sviridova TV, Zaichick SV: Zinc concentration in human prostatic fluid: Normal, cbronic prostatitis, adenoma and cancer. Int Urol Nephrol 1996;28:687-694.

Zermann DH, Ishigooka M, Doggweiler R, Schmidt RA: Chronic prostatitis: A myofascial pain syndrome? Infect Urol 1999;12:84-88.

Zermann DH, Schmidt RA: Neurophysiology of the pelvic floor: Its role in prostate and pelvic pain. In Nickel JC (ed): Textbook of Prostatitis. Oxford, United Kingdom, ISIS Medical Media, 1999, pp 95-105.

Zhang W, Sesterhenn IA, Connelly RR, et al: Inflammatory infiltrate (prostatitis) in whole mounted radical prostatectomy specimens from black and white patients is not etiology for racial differences in prostate specific antigen. J Urol 2000;163:131-136.

16
CISTITIS INTERSTICIAL Y AFECCIONES RELACIONADAS

Philip M. Hanno

Perspectiva histórica

Definición

Epidemiología
Estudios de población
Enfermedades asociadas

Etiología
Modelos animales
Infección
Participación de los mastocitos
Permeabilidad epitelial
Mecanismos neurogénicos
Hipoxia, distrofia simpática refleja
Anormalidades urinarias
Autoinmunidad/inflamación
Otras etiologías sugeridas

Patología

Diagnóstico
Diagnóstico presuntivo
Estudios diagnósticos
Búsqueda de un marcador de cistitis intersticial

Tratamiento
Evaluación de los resultados del tratamiento
Enfoque terapéutico inicial
Tratamiento médico
Terapia intravesical
Estimulación nerviosa
Tratamiento quirúrgico
Principios de manejo

Síndrome uretral

La cistitis intersticial (CI), una afección tratable pero esencialmente incurable que se manifiesta por un dolor pélvico crónico y frecuencia urinaria en ausencia de cualquier etiología conocida, sigue siendo un enigma en el ámbito de la urología. En el pasado la CI se consideraba un problema relativamente menor en cuanto al número de personas afectadas (Hunner, 1915; Oravisto, 1975), pero estudios más recientes han demostrado que su prevalencia es mucho mayor de lo que se creía (Held y col., 1990, Jones y Nyberg, 1997; Curhan y col., 1999). En la actualidad se comienza a advertir su impacto en la calidad de vida, la pérdida de días de trabajo y la depresión y ansiedad asociadas (Shea-O'Malley y Sant, 1999). **La CI se presenta con mayor frecuencia en mujeres. Es notable la semejanza entre la CI y el recientemente denominado *síndrome de dolor pélvico crónico* en el hombre, un complejo sintomático poco claro que en el pasado se llamaba "prostatitis no bacteriana y prostatodinia"** (Berger y col. 1998; Luzzi y O'Leary, 1999).

La CI abarca gran parte del complejo llamado "vejiga dolorosa", que comprende a un grupo numeroso de pacientes con dolor vesical, uretral o pélvico, síntomas de irritación evacuatoria (urgencia, polaquiuria, nicturia, disuria), y cultivos de orina estériles. Entre las afecciones vesicales dolorosas de etiologías establecidas se encuentran la cistitis por radiaciones, la cistitis por ciclofosfamidas, la cistitis causada por microorganismos no detectables con los métodos de cultivo habituales y las enfermedades sistémicas que afectan a la vejiga. Además, muchas afecciones ginecológicas pueden asemejarse a una CI (Kohli y col., 1997).

Uno de las dificultades para definir la CI es la alodinia que la caracteriza; es decir, la exageración de las sensaciones normales. La frecuencia urinaria se relaciona con la ingesta de líquidos y con la edad, y la señal o urgencia de evacuar es percibida por la mayoría de las personas como una sensación molesta o dolorosa (Burgio y col., 1991). No existen signos patognomónicos en el examen anatomopatológico. La presencia de hemorragias pete-

quiales en la mucosa vesical en una citoscopia y la hidrodistensión vesical bajo anestesia no son consideradas una condición sine qua non de CI como lo eran a comienzos de la década de 1990 (Waxman y col., 1998). **La CI es en realidad un diagnóstico de exclusión.** Puede deberse a múltiples causas y representar una reacción final común de la vejiga a distintos tipos de agresión.

Gracias a la colaboración de la sección de urología de National Institutes of Health (Gillenwater y Wein, 1988; Nyberg, 1991) y a la perseverancia de una gran organización de autoayuda de los Estados Unidos (Interstitial Cystitis Association) (Ratner y Slade, 1997), un grupo de investigadores clínicos y científicos ha tratado de dilucidar el misterio de la CI. Podríamos deducir que se trata de una enfermedad difícil de definir. Una perspectiva histórica es básica para poder comprender la situación actual.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

La CI fue reconocida como una entidad patológica en el siglo XIX. Recientemente se publicó una reseña histórica informativa (Christmas, 1997). Skene (1887) utilizó el término para describir "una inflamación que destruye parcial o totalmente la mucosa y se extiende a las paredes musculares".

A comienzos del siglo XX, en una reunión de la sección de Nueva Inglaterra de la American Urological Association, Guy Hunner presentó un informe sobre 8 casos de mujeres con historia de dolor suprapúbico, frecuencia urinaria, nicturia y urgencia de 17 años de evolución en promedio (Hunner, 1915). Llamó la atención acerca de la enfermedad y describió la presencia de zonas rojas, sangrantes sobre la pared vesical, que fueron denominadas "úlceras de Hunner". Como puntualizó Walsh (1990), pudo comprobarse que esto era errado. A comienzos del siglo XX, los mejores cistoscopios disponibles daban una visión mal definida y poco iluminada del fondo de la vejiga. No es sorprendente que al ver zonas rojas y sangrantes en la parte alta de la pared vesical, Hunner pensara que se trataba de úlceras. Durante los 60 años siguientes, los urólogos estimaban que debían encontrarse ulceraciones para diagnosticar la enfermedad. Suponían que se trataba de una afección focal y no de una pancistitis.

El primer artículo dedicado en forma exhaustiva a la enfermedad fue redactado por Hy (1949), sobre la base de 223 casos. Su artículo fue una verdadera revelación, que se adelantó en años a la época. Muchos de sus hallazgos epidemiológicos se han mantenido hasta nuestros días. Es sorprendente cómo su descripción clínica se asemeja a la definición actual de la enfermedad. El autor escribe: "he observado frecuentemente que una mucosa de aspecto normal antes y durante la primera distensión vesical muestra cistitis intersticial típica en distensiones posteriores". Habla de "hemorragias submucosas pequeñas, separadas, de formas diversas... sangrados puntiformes... con restricción mínima o sin restricción de la capacidad vesical". Describe tres grados de enfermedad; el grado tres coincide con la descripción de Hunner de una vejiga cicatrizada, con poca capacidad. El 69% de los pacientes presentaron grado 1, y solo 13% el grado 3.

Más adelante, Walsh (1978) utilizó el término "glomerulaciones" para describir las hemorragias petequiales descritas por Hy. Pero recién en 1978, cuyo Messing y Stamey se refirieron al "diagnóstico temprano" de CI, se dejó de buscar la ulceración y se llegó a la conclusión de que: 1) la enfermedad se caracteriza por los síntomas y por las glomerulaciones halladas bajo anestesia, y 2) se llega al diagnóstico por exclusión.

Vale la pena recordar la mejor descripción histórica de CI, que data de más 50 años atrás (Bourque, 1951). **"Todos hemos encontrado en algún momento pacientes que sufren crónicamente afecciones de la vejiga; nos referimos a aquellos que están constantemente angustiados, que deben orinar muy seguido, en todo momento del día y de la noche, y sufren dolor al evacuar. Sabemos cuán infelices son estos pacientes, y cómo esos síntomas vesicales angustiantes terminan influyendo sobre su estado general de salud, primero física y luego mentalmente."**

Si bien es dramática y exacta, esta descripción y otras similares no fueron adecuadas para definir la enfermedad de manera que pueda ayudar a los médicos a establecer el diagnóstico y a concebir estudios de investigación que permitan conocer más acerca del problema. El interés médico y la participación gubernamental en la investigación fueron incentivados gracias a los esfuerzos de un grupo de pacientes frustrados guiados por la Dra. Vicki Ratner, cirujana ortopedista residente de la ciudad de Nueva York, quien fundó el grupo de apoyo Interstitial Cystitis Association en la sala de su pequeño departamento en Nueva York en 1984 (Ratner y col., 1992; Ratner y Slade, 1997). El primer paso fue desarrollar una definición operativa de la enfermedad.

DEFINICIÓN

"...Se asemeja a una constelación de estrellas: sus componentes son reales pero el patrón está en la mente del que las contempla" (Makela y Heliovaara, 1991). Esta descripción evocativa de la fibromialgia podría igualmente aplicarse a la CI. Los datos sugieren que la verdadera polaquiuria en la mujer puede ser definida como la necesidad de orinar con intervalos menores de 3 horas, y que el 25% de las mujeres mayores de 40 años tienen nicturia al menos una vez (Glenning, 1985). Mientras la capacidad de la vejiga tiende a disminuir en las mujeres entre la octava y la novena década de la vida, la capacidad vesical capaz de provocar el deseo de orinar tiende a aumentar con la edad (Collas y Malone-Lee, 1996). La definición de CI resulta dificultosa porque no existen criterios de diagnóstico ni cambios histopatológicos específicos, por la fluctuación impredecible de los síntomas porque hay gran variabilidad entre los pacientes respecto de las manifestaciones, los hallazgos objetivos y la respuesta al tratamiento (Simon y col., 1997).

En un esfuerzo por lograr una definición de CI que permita la comparación entre pacientes de distintos lugares geográficos y tratados por diferentes médicos, el Na-

tional Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) realizó un seminario en 1987 (Gillenwater y Wein, 1988) en el cual se establecieron criterios de diagnóstico para la CI. El objetivo no fue definir la enfermedad, sino asegurarse de que se pudiera establecer una comparación relativa entre grupos de pacientes incluidos en estudios de investigación básicos y clínicos. Después de realizadas las pruebas piloto, los criterios fueron revisados en otro seminario del NIDDK un año después (Wein y col., 1990) y ellos se exponen en el cuadro 16-1.

Si bien el propósito inicial de la "definición de investigación" del NIDDK fue el de ser un instrumento de investigación, ésta se convirtió en la definición de facto de la enfermedad, diagnosticada por exclusión, a la cual Hald llamó en forma pintoresca "un hueco en el aire" (George, 1986). Algunos de los criterios de exclusión sirven para que seamos cuidadosos con el diagnóstico, pero de ningún modo para efectuar un diagnóstico de exclusión categórico. Sin embargo, debido a la ambigüedad que presentan, estos pacientes probablemente deberían ser eliminados de los estudios de investigación o clasificados separadamente. Los criterios de exclusión 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 17 y 18 son solo relativos. No está claro qué porcentaje de pacientes con urgencia miccional sensitiva idiopática tienen CI (Frazer y col., 1990). **La especificidad del hallazgo de glomerulaciones vesicales es cuestionable** (Waxman y col., 1998). **Tampoco se conoce su sensibilidad,** pero se ha demostrado bajo anestesia ausencia de glomerulaciones en pacientes con síntomas de CI (Award y col., 1992). **Según la experiencia de estos y otros autores, la ulceración vesical es extremadamente rara y afecta a menos del 5% de los pacientes** (Sant, 1991). En una serie en California se encontraron ulceraciones en el 20% de los pacientes (Koziol, 1994). **Los hallazgos patológicos específicos representan una clara omisión de los criterios, ya que no hay consenso acerca de cuáles serían los hallazgos patológicos, si es que los hay, necesarios para un diagnóstico histológico** (Hanno y col., 1990; Tomaszewski y col., 1999).

El uso inesperado de los criterios de investigación del NIDDK como definición de CI entre la comunidad médica preocupa porque muchos pacientes pueden ser mal diagnosticados. El estudio multicéntrico Interstitial Cystitis Data Base (ICDB) a través del NIDDK acumuló datos sobre 424 pacientes con CI, enrolados desde mayo de 1993 hasta diciembre de 1995. Los criterios de selección se basaron mucho más en la sintomatología, a diferencia de los criterios promulgados para estudios de investigación (Simon y col., 1997) y se exponen en el cuadro 16-2. Según un análisis de las pautas de definición (Hanno y col., 1999a, 1999b), los criterios de investigación del NIDDK cumplieron su misión. El 90% de los clínicos con experiencia coinciden en que los pacientes de la ICDB en quienes se diagnosticó CI según esos criterios padecían realmente la enfermedad. Sin embargo, el 60% de los pacientes que, según la opinión de estos clínicos, tenían CI no se habrían adecuado a los criterios de investigación del NIDDK. **De tal modo, la CI sigue siendo un síndrome clínico definido por síntomas crónicos de urgencia, frecuencia y dolor en ausencia de otra causa razonable**. Los índices de síntomas y trastornos que se desarrollaron y convalidaron (O'Leary y col., 1997; Goin y col., 1998), no fueron diseñados para diagnosticar la CI sino para evaluar la severidad de la sintomatología y monitorear la progresión o regresión de la enfermedad, al igual que la puntuación de síntomas para la hipertrofia benigna de próstata de la American Urologic Association.

Cuadro 16-1. *Criterios de diagnóstico de cistitis intersticial del Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Renales (NIDDK) de los Estados Unidos*

Para diagnosticar cistitis intersticial, se deben encontrar glomerulaciones en el examen cistoscópico o bien una úlcera de Hunner típica, y el paciente debe presentar dolor asociado con la vejiga o urgencia miccional. El examen para buscar glomerulaciones debe realizarse después de la distensión vesical bajo anestesia hasta una presión de 80 a 100 H_2O durante 1 a 2 minutos. Se debe distender la vejiga al doble antes de la evaluación. Las glomerulaciones deben ser difusas –presentes al menos en tres cuadrantes de la vejiga– y debe haber como mínimo 10 glomerulaciones por cuadrante. No deben encontrarse en el trayecto del cistoscopio (para eliminar artefactos por el contacto con el instrumento). La presencia de una de las siguientes características puede descartar cistitis intersticial:

1. Capacidad vesical mayor de 350 mL en la cistometría sin anestesia utilizando un medio líquido o gaseoso para la repleción
2. Ausencia de urgencia miccional intensa con el llenado de la vejiga a 100 mL de gas o 150 mL de agua durante la cistometría, con una velocidad de llenado de 30 a 100 mL/minuto
3. Demostración de contracciones vesicales involuntarias esporádicas en la cistometría con la velocidad de llenado mencionada
4. Duración de los síntomas menor de 9 meses
5. Ausencia de nicturia
6. Alivio de los síntomas con antimicrobianos, antisépticos urinarios, anticolinérgicos o antiespasmódicos
7. Frecuencia urinaria menor de 8 veces por día, durante el día
8. Diagnóstico de cistitis o prostatitis bacteriana dentro de los 3 meses previos
9. Cálculos vesicales o ureterales
10. Herpes genital activo
11. Cancer uterino, cervical, vaginal o uretral
12. Divertículo uretral
13. Cistitis por ciclofosfamidas o cualquier otro tipo de cistitis química
14. Cistitis tuberculosa
15. Cistitis por radiaciones
16. Tumores vesicales benignos o malignos
17. Vaginitis
18. Edad menor de 18 años

De Wein A, Hanno PM, et al: Interstitial cystitis: An introduction to the problem. In Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ, Wein AJ (eds): Interstitial Cystitis. London, Springer- Verlag, 1990, pp 13-15.

EPIDEMIOLOGÍA

Puede ser difícil acumular buenos datos epidemiológicos de un síndrome de dolor crónico. Se estima que la prevalencia de dolor crónico por causas benignas en la población, de uno u otro modo, es al menos del 10% (Verhaak y col., 1998). La mayoría de la información epidemiológica sobre CI proviene históricamente de da-

Cuadro 16-2. *Criterios de elección para el ensayo Interstitial Cystitis Data Base (ICDB)*

1. Consentimiento informado de participar en el estudio
2. Disposición a someterse a cistoscopia bajo anestesia general o regional cuando esté indicada durante el curso del estudio
3. Ser mayor de 18 años de edad
4. Tener síntomas de urgencia miccional y polaquiuria o dolor por más de 6 meses
5. Orinar al menos 7 veces al día, o tener algún grado de urgencia o dolor (medido en escalas analógicas lineales)
6. No tener antecedentes de tuberculosis genitourinaria
7. No tener antecedentes de cáncer uretral
8. No tener antecedentes de malignidad vesical en curso, alto grado de displasia o carcinoma in situ
9. Hombres: sin antecedentes de cáncer de próstata en curso
10. Mujeres: sin antecedentes de cáncer de ovario, vaginal o cervical en los 3 años previos
11. Mujeres: sin vaginitis, células en llave, o infección por tricomonas u hongos
12. No haber padecido cistitis bacteriana en los últimos 3 meses
13. No haber tenido herpes activo en los últimos 3 meses
14. No haber recibido tratamiento antimicrobiano por infecciones urinarias en los últimos 3 meses
15. No haber recibido nunca tratamiento con ciclofosfamida (Cytoxan®)
16. No tener cistitis por radiaciones
17. No presentar vejiga neurogénica (p. ej., por lesiones de la médula espinal, accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, espina bífida o cistopatía diabética
18. No presentar obstrucción del tracto de salida vesical (determinada por pruebas urodinámicas)
19. Hombres: sin antecedentes de prostatitis bacteriana en los últimos 6 meses
20. Ausencia de cálculos vesicales, ureterales o uretrales en los 3 meses previos
21. No haber tenido uretritis en los últimos 3 meses
22. No haber sido sometido a dilatación uretral, cistometrografía, cistoscopia vesical bajo anestesia o biopsia vesical en los últimos 3 meses
23. No haber sido sometido a cistoplastia de ampliación, cistectomía, cistólisis o neurectomía
24. No tener estrechez uretral menor de 12 French

De Simon LJ, Landis JR, et al: Teh Interstitial Cystitis Data Base Study: Concepts and preliminary baseline descriptive statistics. Urology 1997; 49 (5A): 64-75.

tos anecdóticos y revisiones de series de pacientes por médicos o programas que ven gran número de casos con esta enfermedad. Farkas y col. (1977) se refirieron a la CI en las adolescentes. Hanash y Pool (1969) resumieron su experiencia con CI en hombres. Geist y Antolak (1970) revisaron y agregaron informes sobre la enfermedad en la niñez. La CI es extremadamente rara en los niños, y debe diferenciarse del síndrome de aumento de la frecuencia urinaria de la niñez, una enfermedad autolimitada, benigna, de etiología desconocida y mucho más frecuente (Koff y Byard, 1988; Robson y Leung, 1993). Sin embargo, existe una pequeña cohorte de niños con síntomas crónicos de dolor vesical, polaquiuria y urgencia sensitiva en ausencia de infección que fueron evaluados con estudios urodinámicos, citoscopia y distensión vesical y tienen hallazgos compatibles con el diagnóstico de CI. En la revisión de 20 de estos casos por Close y col. (1996), la edad de comienzo promedio fue menor de 5 años, y la mayoría de los pacientes tuvieron remisiones a largo plazo con distensión vesical.

Un estudio realizado en el Scripps Research Institute abarcó 374 pacientes de Scripps y algunos miembros de la Interstitial Cystitis Association, la principal organización de apoyo al paciente (Koziol y col., 1993). Si bien pueden proporcionar alguna información, estas investigaciones serían necesariamente parciales por la forma en que fueron diseñadas.

Estudios de población

Varios estudios poblacionales fueron publicados en los últimos años, y esos estudios tienden a dar credibilidad a reseñas de pacientes seleccionados o de algunas clínicas, como la extensa revisión de seguimiento efectuada por Koziol (1994). El primer estudio poblacional (Oravisto, 1975) incluyó a "casi todos los pacientes con cistitis intersticial de la ciudad de Helsinki... " En este breve y excelente informe de Finlandia se buscaron todos los casos diagnosticados en una población cercana a un millón de habitantes. La prevalencia de la enfermedad en mujeres fue de 18,1 por 100.000, la prevalencia para ambos sexos fue de 10,6 casos por 100.000 y la incidencia anual de nuevos casos en mujeres fue de 1,2 por 100.000. **Los casos severos correspondieron al 10% del total. El 10% de los casos se presentaron en varones. Se encontró que el comienzo de la enfermedad es casi siempre subagudo y no insidioso, y en un tiempo relativamente corto aparecen todos los síntomas clásicos.** En muchas ocasiones el paciente puede recordar el día en que comenzaron los síntomas, lo cual es poco común en enfermedades crónicas. La CI no progresa constantemente, pero llega a su estadio final con rapidez y luego se mantiene sin cambios importantes en la sintomatología. Según Oravisto (1975), es raro que haya luego mayor deterioro. En el estudio finlandés, la duración de los síntomas antes del diagnóstico osciló entre 3 y 5 años. En un estudio análogo en una publicación norteamericana clásica (Hand, 1949), ésta fue de 7 a 12 años. Oravisto (1975) comunicó un aumento en la incidencia de la enfermedad entre 1965 y 1975. Este aumento aparente de la incidencia podría ser secundario a patrones de referencia, a un reconocimiento temprano y a un mayor conocimiento de la enfermedad por parte de pacientes y médicos.

Gran parte del interés actual por la CI en el campo de la salud pública norteamericana y entre los médicos data de un estudio general ampliamente difundido sobre CI en los Estados Unidos, realizado con poco presupuesto por investigadores en el Urban Institute y la University of Pennsylvania, que se publicó solo como un capítulo dentro de una monografía de la enfermedad (Held y col., 1990). En él se confirman muchas de las conclusiones del estudio de Oravisto (1975) y se revelan hallazgos interesantes. Se basó en datos de cuatro fuentes y luego se confirmó a aquellos que no respondían para descartar errores que pudieran surgir por falta de respuestas:

1. Una encuesta a 127 urólogos certificados elegidos al azar que proporcionaron material sobre la incidencia y prevalencia de CI y sobre los criterios que usaron para el diagnóstico.

2. Una encuesta a 64 pacientes con CI seleccionados por la muestra aleatoria de urólogos, divididos en dos grupos: los que fueron tratados recientemente y los que fueron diagnosticados en los últimos tiempos (la nueva cohorte).
3. Una encuesta a 902 pacientes femeninas miembros de la Interstitial Cystitis Association.
4. Una muestra aleatoria de 119 pacientes (73 mujeres) entre la población de Estados Unidos.

En el estudio se destacaron las siguientes conclusiones:

1. En 1987 había 43.500 (tal vez hasta 90.000) casos diagnosticados de CI en los Estados Unidos, cerca del doble de la prevalencia hallada por Oravisto en Finlandia 12 años antes. Más aún, las mujeres en las que los urólogos de la muestra diagnosticaron CI eran solo el 20% de los casos que presentaban los síntomas típicos (dolor vesical crónico, orina estéril) que sugieren la enfermedad. Sobre la base de estos datos, **de 250.000 a casi 500.000 pacientes en los Estados Unidos podrían haber tenido CI en 1987, según el criterio utilizado**.
2. La edad promedio de comienzo se sitúa en los 40 años.
3. Es poco frecuente un deterioro posterior en la sintomatología (según Oravisto).
4. **Hasta el 50% de los pacientes tienen remisiones espontáneas, probablemente sin relación con el tratamiento, que duran entre 1 y 80 meses (promedio, 8 meses)**.
5. Entre los pacientes con CI es 10 a 12 veces más probable que en el grupo control se informen antecedentes de problemas vesicales en la infancia.
6. Los antecedentes de infecciones del tracto urinario son dos veces más frecuentes entre los pacientes con CI que en la población control; sin embargo, más de la mitad de los pacientes tuvieron menos de una infección urinaria anual antes del comienzo de la CI.
7. El tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico varía entre 24 meses para los pacientes recientemente diagnosticados y 51 meses entre los miembros de la Interstitial Cystitis Association.
8. No parece haber una diferencia significativa entre las pacientes con CI y la población general de mujeres adultas en parámetros como tamaño de la vivienda, estado civil, número de parejas sexuales masculinas y nivel de educación. El 14% de las pacientes con CI fueron de origen judío, en comparación con el 3% en la muestra poblacional. Si comparamos esto con el 15% encontrado en la muestra de Koziol (1994), se puede pensar en alguna predisposición genética.
9. Utilizando indicadores de calidad de vida bien desarrollados basados en respuestas a preguntas subjetivas, las mujeres con CI tuvieron menor puntaje en nueve pruebas de este tipo, comparadas con una muestra de mujeres estadounidenses en tratamiento dialítico por insuficiencia renal crónica.
10. Considerando una prevalencia de 44.000, el incremento en el costo del servicio médico relacionado con CI en los Estados Unidos fue de 116,6 millones de dólares en 1987, y la pérdida en la producción económica por esta causa ascendió a 311,7 millones de dólares.

En términos prácticos, las cifras de Held sugieren que si todos los pacientes con CI fueran evaluados por un urólogo (lo cual es dudoso), en promedio, scada urólogo diagnosticaría 10 casos de CI y el 78% hubiera diagnosticado al menos un nuevo caso de CI el año anterior.

Jones y Nyberg (1997) realizaron un estudio basándose en cuestionarios de un diagnóstico previo de CI en la National Household Interview Survey hecha a 20.561 adultos en 1989. **Según sus cálculos, en 1990 un millón de personas en los Estados Unidos referían tener un diagnóstico de CI, más del doble del máximo en el estudio de Held.** Esta marcada discrepancia en la prevalencia no ha sido explicada, pero podría deberse a la confusión de los términos "cistitis" con "cistitis intersticial" en la encuesta de hogares. Una investigación más reciente basada en la información obtenida en el Nurses' Health Study I y II (Curhan y col, 1999) concluyó que **la prevalencia de CI era de entre 52 a 67 por 100.000. Esta cifra es al menos 50% mayor que las del informe de Held y 3 veces mayor que los datos de Europa** (Bade y col., 1995).

Estudiando cuidadosamente la cohorte de pacientes del ICDB, parecen corroborarse los resultados de estudios epidemiológicos previos (Propert y col., 2000). Los cambios en la sintomatología con el tiempo sugieren un retorno a la media y un efecto de intervención que podría asociarse con el seguimiento y el cuidado de los pacientes de la cohorte. **Si bien hubo fluctuaciones en todos los síntomas, no se halló evidencia de cambios importantes a largo plazo en la severidad de la enfermedad. Los datos sugieren que la CI es una enfermedad crónica y ningún tratamiento actual tiene un impacto significativo sobre los síntomas a largo plazo.** Los estudios de calidad de vida sugieren que la pérdida de horas de trabajo por razones de salud es 6 veces más frecuente entre los pacientes con CI que en la población general, pero representa la mitad si se compara con los pacientes afectados de artritis (Shea-O'Malley y Sant, 1999). Se asocia con una alta incidencia de comorbilidad, como depresión, dolores crónicos y ansiedad.

Si bien los estudios sugieren que solo el 10% de los casos de CI se presentan en hombres, el porcentaje potencial es mucho mayor. Sin entrar a considerar si el síndrome de dolor pélvico crónico en el hombre y la CI son variantes de la misma afección (Miller JL y col., 1995), alcanzaría con decir que **la CI debe considerarse en el diagnóstico diferencial de las alteraciones miccionales en el hombre acompañadas por síntomas irritativos y dolor pélvico**. La evaluación estándar de CI puede ser útil para diferenciar entre síntomas del tracto urinario inferior debidos a una obstrucción en la evacuación vesical, el síndrome de dolor pélvico crónico clasificado antiguamente como prostatodinia y prostatitis no bacteriana, y el carcinoma in situ de la vejiga (Miller JL y col, 1997; Novicki y col, 1998).

Enfermedades asociadas

Ninguna consideración epidemiológica estaría completa sin referirse al tema de las enfermedades asociadas. Esto es relevante especialmente en una afección como la CI en la que el diagnóstico es de exclusión y la etiología resulta poco clara. Es posible que de ello surjan pistas para el diagnóstico e ideas para el tratamiento.

Entre los pacientes recientemente diagnosticados es mayor la preocupación acerca de la posibilidad de que la CI sea precursora del carcinoma de vejiga. **No existen datos que documenten una relación entre ambas afecciones como para sugerir que la CI sea una lesión premaligna.** Utz y Sincke (1973) descubrieron cáncer de vejiga en 12 de 53 hombres tratados por CI en la Mayo Clinic. En 3 de 224 mujeres se diagnosticó finalmente cancer de vejiga. De esta experiencia surgió el dictamen de realizar cistoscopia, citología urinaria y biopsia vesical de cualquier lesión sospechosa en todos los pacientes con CI presunta para asegurarse de que los síntomas no enmascaren un carcinoma. Cuatro años después, se encontraron nuevos casos (Lamm y Gittes, 1977). En un seguimiento de la Mayo Clinic (Murphy y col., 1982) no se diagnosticaron nuevos casos de carcinoma in situ, lo cual sugiere que la relación hallada no se debía a una transición a carcinoma, sino a un diagnóstico incorrecto.

En una encuesta de gran escala de 6.783 pacientes con diagnóstico médico de CI se estudió la incidencia de enfermedades asociadas en esta población (Alagiri y col., 1997). Los datos de los 2.405 encuestados se convalidaron con la información obtenida de 277 que no respondieron (fig. 16-1). **Las alergiass, diagnosticadas como tales en el 41% de los casos y como síntomas alérgicos en el 45%, fueron las afecciones más frecuentes.** También en el estudio de Hand (1949) la alergia fue la asociación primaria. El 30% de los pacientes tenía un diagnóstico de síndrome de intestino irritable, lo cual confirma los resultados de Koziol (1994). El síndrome de intestino irritable se ha asociado con una alteración en la sensación visceral, que hace que estos pacientes sientan dolor con volúmenes de gas intestinal menores que los que provocan dolor en personas sanas (Lynn y Friedman, 1993), notablemente similar al dolor por distensión vesical en la CI.

La fibromialgia, otra afección casi siempre considerada funcional debido a que no se han encontrado causas bioquímicas o estructurales específicas, también es más frecuente entre los pacientes con CI. Se trata de una enfermedad dolorosa no articular que compromete a los músculos; es la causa más frecuente de dolor muscular crónico generalizado. Se asocia típicamente con fatiga persistente, sueño no reparador y rigidez generalizada. Al igual que la CI, es al menos 10 veces más frecuente en mujeres (Segundo Congreso Mundial de Dolor Miofascial y Fibromialgia, 1993). La asociación es llamativa, ya que ambas afecciones tienen la misma distribución de-

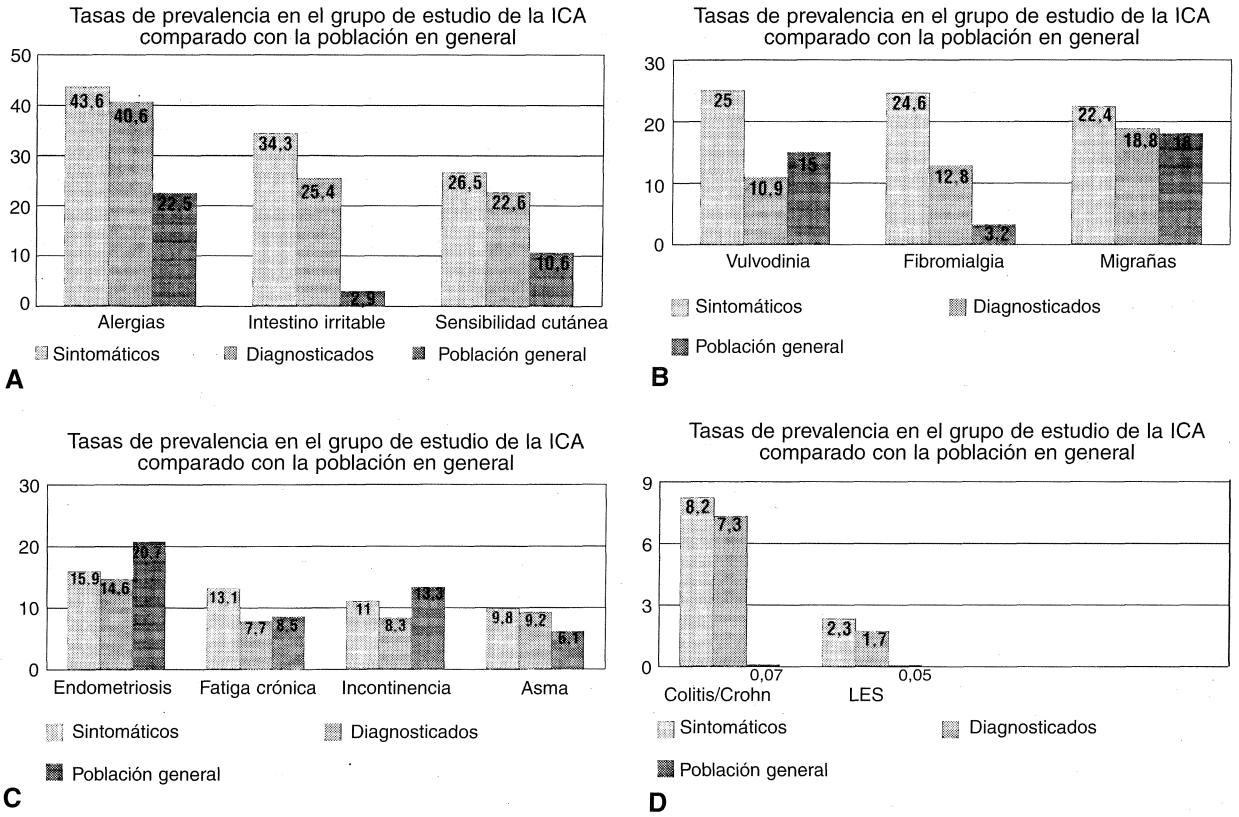


Fig. 16-1. Comparación de las tasas de prevalencia entre el grupo de pacientes estudiados de la Interstitial Cystitis Association (ICA) que refirió síntomas de la enfermedad, el grupo de pacientes al que se le diagnosticó la enfermedad y la población en general. LES, lupus eritematoso sistémico. (De Alagiri M, Chottiner S, Ratner V, y col.: Interstitial Cystitis: Unexplained associations with other chronic pain syndromes. Urology 1997; 49 [Suppl 5 A]: 52-57, con autorización de Elsevier Science.)

mográfica, factores moduladores idénticos e iguales síntomas asociados y responden a los compuestos tricíclicos (Clauw y col., 1995).

Afecciones como vulvodinia, migraña, endometriosis, síndrome de fatiga crónica, incontinencia y asma tienen la misma prevalencia que en la población general. Varias publicaciones demostraron una asociación entre CI y lupus eritematoso sistémico (Fister, 1983; Boye y col., 1979; Rodríguez de la Serna y Alarcón-Segovia, 1981; Weisman y col., 1981; Meulders y col. 1992). No queda claro si en este grupo de pacientes los síntomas vesicales se deben a una asociación de ambas enfermedades o a una manifestación del lupus en la vejiga. La buena respuesta de la cistitis a los corticosteroides en el lupus eritematoso sistémico (Meulders y col., 1992) apoya la segunda hipótesis. No se ha demostrado asociación con el lupus eritematoso discoide (Jokinen y col., 1972b). Si bien las cifras son pequeñas, el estudio de Alagiri y col. (1997) demostró una incidencia 30 a 50 veces mayor de lupus eritematoso sistémico en el grupo con CI respecto de la población general. La incidencia global de enfermedades vasculares del colágeno en la población con CI es baja. Parsons (1990) encontró solo 2 de 225 pacientes consecutivos con antecedentes de enfermedad autoinmune.

La **enfermedad intestinal inflamatoria** se observó en más del 7% de la población con CI estudiada por Alagiri y col., una cifra 100 veces mayor que en la población general. En ambas afecciones se ha considerado una actividad de leucocitos anormal, lo cual hasta ahora no tiene una explicación (Bhone y col., 1962; Kontras y col., 1971).

Otra misteriosa afección asociada con la CI es la vulvitis focal. El síndrome de vestibulitis vulvar es una constelación de síntomas y signos que afectan y se limitan al vestíbulo vulvar y que consisten en: 1) dolor severo al tacto vestibular al intentar la penetración vaginal; 2) sensibilidad a la presión localizada en el vestíbulo vulvar, y 3) signos físicos de eritema vulvar en grado variable (Marinoff y Turner, 1991). McCormack (1990) informó acerca de 36 pacientes con vulvitis focal, 11 de las cuales también tenían CI. Fitzpatrick y col. (1993) agregaron 3 casos más. La concordancia de estos síndromes inflamatorios no infecciosos que afectan a los tejidos derivados del seno embrionario urogenital y su similitud demográfica hacen pensar en una etiología común.

Se halló una asociación inesperada entre la CI y el **síndrome de Sjögren**, una exocrinopatía autoinmune con preponderancia femenina que se manifiesta por sequedad ocular, sequedad bucal y artritis, pero que también puede manifestarse con fiebre y trastornos gastrointestinales y pulmonares. Van De Merwe y col. (1993) investigaron la presencia del síndrome de Sjögren en 10 pacientes con CI. Dos pacientes tenían queratoconjuntivitis seca y sialoadenitis linfocítica focal, lo cual llevó a un diagnóstico primario de síndrome de Sjögren. Solo 2 pacientes no presentaron ningún signo.

Finalmente, se encontró una correlación negativa con diabetes (Parsons, 1990; Koziol, 1994). Cabe preguntarse si esto se debe a que los síntomas urinarios fueron atribuidos erróneamente a la diabetes en una mujer diabética y con polaquiuria, o si realmente existe una asociación negativa.

Los estudios epidemiológicos posteriores están garantizados, ya que la epidemiología de esta enfermedad puede aportar tantos indicios acerca de la etiología y el tratamiento como otras vías de investigación.

ETIOLOGÍA

Desde 1990, casi toda la investigación sobre CI se focalizó en el enigma de su etiología. No hay duda de que los síntomas cardinales de polaquiuria y dolor pélvico que caracterizan al síndrome pueden ser causados por múltiples etiologías. **Actualmente se acepta que la CI es un síndrome multifactorial** (Holm-Bentzen y col., 1990; Mulholly y Byrne, 1994; Erickson, 1999). Es posible que actúe más de un factor en el desarrollo de la enfermedad clínica completa (Morales y col., 1996a, 1996b). Así como se ha intentado consolidar el mundo de la física con una teoría general de la relatividad, sería importante vincular las distintas etiologías propuestas para la CI. Elbadawi y Light (1996) sugirieron una patogenia basada en un proceso autoperpetuado de inflamación neurogénica que puede desencadenar una cascada de fenómenos biológicamente potentes, como la permeabilidad urotelial y la activación de los mastocitos. Si bien es prematuro unir estos datos, muchas etiologías primarias pueden llevar a una patogenia común que, una vez determinada, permita que el tratamiento sea mucho más racional que el actual.

Modelos animales

Si bien sería útil tener un modelo animal natural de CI, hasta ahora los investigadores debieron recurrir a técnicas artificiales en modelos animales para estudiar síntomas aislados de CI. Se espera que el enfoque compartimentalizado aporte datos que permitan encontrar las causas de la sintomatología (Rufieri y col., 1990). Abelli y col. (1989) desarrollaron un método para estudiar el dolor proveniente de la vejiga en ratas conscientes con posibilidad de moverse libremente. Si bien esto puede ayudar a evaluar la acción de las drogas analgésicas, no sirve como modelo para la etiología de la CI.

Se han desarrollado varios modelos animales inducibles en el laboratorio. Bullock y col. (1992) informaron sobre un modelo de ratón en el cual se puede inducir inflamación vesical inyectándole antígeno vesical singénico. Esto demuestra que un componente vesical en el ratón Balb/cAN es capaz de inducir una respuesta autoinmune vesical específica, transferible, mediada por células, que tiene muchas de las características de la CI clínica. Estas características comprenden infiltración mononuclear, disminución de la capacidad vesical acompañada de fibrosis, edema, aumento de la permeabilidad vesical, hemorragia con la distensión e infiltración de mastocitos en el detrusor. Existe la posibilidad de estudiar un componente inmune del síndrome. Después de numerosos éxitos, los autores advirtieron que era difícil reproducir el modelo experimental de cistitis autoinmune (Klutke y col., 1997).

Christensen y col. (1990) desarrollaron un modelo de cobayos en el cual se indujo la inflamación vesical insti-

lando una solución que contenía una proteína contra la cual el animal había sido previamente inmunizado. El trabajo posterior con este modelo apoya la hipótesis de que una o varias proteínas contenidas en la orina pueden atravesar la pared vesical e inducir una inflamación como la que se observa en la CI (Kim y col., 1992). De manera similar, un modelo de alergia vesical usando exposición local a ovoalbúmina en ratas sensibilizadas a ésta produjo dos parámetros de la respuesta inflamatoria: extravasación de proteínas plasmáticas y cambios en la reactividad del músculo liso (Ahluwalia y col., 1998). Estos cambios dependieron de la degranulación de los mastocitos y de la activación de fibras C sensitivas.

Ghoniem y col. (1995) presentaron un informe sobre la inducción del síndrome de vejiga irritable en cuatro monos africanos verdes hembras por medio de la instilación intravesical de acetona. Los cambios miccionales y de conducta fueron similares a los encontrados en los pacientes con CI. Rivas y col. (1997) observaron que la aplicación intravesical de ácido clorhídrico diluido en ratas llevaba a la aparición de una imagen histológica similar a la que se ve en seres humanos con CI. Los autores concluyeron que la expresión del gen de isoactina del músculo liso puede ser un marcador efectivo de CI y otras afecciones inflamatorias de la vejiga.

Uno de los aspectos más interesantes en la investigación con modelos animales es la hipótesis propuesta por Buffington y col. (1995) en el estado de Ohio, según la cual **el síndrome urológico felino representa el equivalente animal de la CI.** Aproximadamente dos tercios de los gatos con enfermedad del tracto urinario inferior tienen orina estéril y no presentan evidencia de otras enfermedades urinarias (Kruger y col., 1991). Un grupo de estos gatos experimentan polaquiuria y urgencia miccional, dolor e inflamación vesical (Houpt, 1991). En la vejiga de algunos gatos con ese complejo sintomático se encontraron glomerulaciones. Press y col. (1995) informaron que la GP-51, un glucosaminoglicano (GAG) que se halla frecuentemente en la mucina de superficie que cubre la mucosa vesical normal en el hombre y está disminuido en pacientes con CI, también muestra una disminución en gatos con el síndrome urológico felino.

De tal modo, parece ser una enfermedad común en animales que se manifiesta por urgencia miccional, polaquiuria y dolor, con orina estéril, mastocitosis en la vejiga, aumento en la excreción de histamina, aumento de la permeabilidad vesical y disminución de la excreción urinaria de GAG (Buffington y col., 1996). Los estudios sugieren que los procesos inflamatorios en la vejiga de los gatos se asocian con un aumento en la expresión de los sitios de unión de la sustancia P natural killer 1 (NK1) (de alta afinidad) (Buffington y col., 1997). Queda por determinar si estos procesos inflamatorios son la causa de la inflamación o si son inducidos por ésta. Un modelo de cistitis neurogénica en ratas utilizando virus de seudorrabia demostró que las alteraciones inflamatorias en la médula espinal pueden provocar cambios dramáticos en la vejiga por mediación neurogénica (Doggweiler y col., 1998).

En el futuro se verá si el síndrome urológico felino u otros modelos animales suministrarán información útil en la prevención o el tratamiento de la CI. Las múltiples teorías etiológicas surgen principalmente de datos clínicos en el hombre.

Infección

En la mayoría de los casos, el paciente es visto por varios médicos y tratado en vano con diversos antibióticos por presunta infección urinaria, antes de que se llegue al diagnóstico de CI (Held y col., 1990). Para el paciente y para el médico, la CI parece ser una enfermedad infecciosa. La epidemiología de las infecciones urinarias y su predominio en mujeres reflejan los datos de la CI (Warren, 1994). El comienzo agudo o subagudo es destacable para una enfermedad que se ha comprobado que es crónica. Muchos pacientes pueden recordar el día en que comenzaron sus síntomas.

El hecho de que la mayoría de los pacientes haya recibido antibióticos antes del diagnóstico lleva a algunos autores a especular que los antibióticos podrían ser la causa (Holm-Bentzen y col., 1990). Si bien se sabe con certeza que muchos antibióticos, especialmente las penicilinas, pueden inducir cistitis (Bracis y col., 1977; Moller, 1978; Cook y col., 1979; Chudwin y col., 1979; Marx y Alpert, 1984), no hay evidencia documentada de que estos agentes o bien las nitrofurantoínas o las tetraciclinas que supuestamente tienen "actividad de superficie" participan de alguna manera (Ruggieri y col., 1987, Levin y col., 1988).

Para determinar si existe una causa infecciosa de CI son necesarios ciertos procedimientos (Warren, 1994). Se debe hacer un cultivo no solo de orina sino también del epitelio vesical en la búsqueda de microorganismos apropiados: bacterias, virus y hongos. Deben utilizarse técnicas especiales de cultivo ya que algunos microorganismos pueden ser difíciles de cultivar. Algunos gérmenes en la orina o los tejidos pueden ser viables pero no cultivables, por lo cual se deben usar técnicas específicas para descubrirlos e identificarlos. Lo más importante es que el mismo procedimiento se debe llevar a cabo en una población control.

Los intentos para demostrar una etiología infecciosa se remontan a los comienzos de la enfermedad, pero nunca tuvieron suficiente fuerza (Duncan y Schaeffer, 1997). Hunner (1915) propuso originalmente que la CI se debía a una infección bacteriana crónica de la pared vesical secundaria a la diseminación hematógena. Harn y col. (1973) propusieron una relación entre CI e inflamación estreptocócica y postestreptocócica. Causaron una inflamación crónica progresiva en la vejiga de ratones inyectando pequeñas cantidades de *Streptococcus pyogenes* en la pared vesical. El descubrimiento del *Helicobacter pylori* en la patogenia de la gastritis atrófica crónica y de la úlcera péptica, y la curación de la úlcera con el tratamiento antibiótico (Parsonnet y col., 1991; National Institutes of Health Consensus Development Panel, 1994; Sung y col., 1995) han llevado a los investigadores a pensar que una etiología infecciosa de la CI no solo es razonable, sino que finalmente será encontrada. Un estudio sobre *H. pylori* no pudo demostrar una asociación con CI (English y col., 1998). Wilkins y col. (1989) descubrieron bacterias

en muestras de orina de catéteres o en biopsias vesicales en 12 de 20 pacientes con CI. Sin embargo, 8 de los gérmenes aislados fueron bacterias con requerimientos esaciales de cultivo, *Gardnerella vaginalis* y *Lactobacillus* spp., y no se incluyeron controles en el estudio.

Los estudios negativos superan en gran medida a los positivos. Hanash y Pool (1970) realizaron estudios de virus, bacterias y hongos en 30 pacientes con CI y no pudieron establecer una etiología infecciosa. Hedelin y col. (1980) encontraron cultivos de orina positivos para *Ureaplasma urealyticum* solo en 3 de 19 pacientes con CI, y anticuerpos de hemaglutinación indirecta para *Mycoplasma hominis* en cantidad no mayor que en el grupo control. Potts y cols. (2000) cultivaron *U. urealyticum* en 22 de 48 pacientes con "síntomas urinarios crónicos" y tuvieron éxito en estos pacientes (ninguno de los cuales tenía CI establecida) con la administración a corto plazo de los antibióticos habituales. Considerando la historia del uso empírico de antibióticos en la amplia mayoría de los pacientes con CI, es dudoso que este grupo represente incluso un pequeño porcentaje de la población con CI diagnosticada. No obstante, ello ilustra que la CI es un diagnóstico de exclusión y que el cultivo de orina es crítico; sin embargo, parece razonable indicar un tratamiento antibiótico empírico breve si el paciente aún no ha sido tratado por una infección presunta.

El desarrollo de métodos moleculares específicos, rápidos y altamente sensibles, que permiten identificar agentes infecciosos detectando directamente las secuencias de DNA y RNA específicas para cada microorganismo (Naber, 1994) llevó a la búsqueda activa de un microorganismo responsable. Hampson y col. (1993) no pudieron encontrar evidencia de la participación de micobacterias en 8 casos de CI utilizando pruebas de DNA. Haarala y col. (1996) confirmaron la ausencia de DNA bacteriano en la vejiga de 11 pacientes con CI sin antecedentes documentados de infecciones urinarias. Hukkanen y col. (1996) informaron ausencia de genomas de adenovirus y virus BK en biopsias de vejiga de pacientes con CI. El informe de Dominguez y col. (1995) acerca de la presencia de genes bacterianos RNA de 16 S en biopsias vesicales de 29% de los pacientes con CI, pero no en pacientes del grupo control, y su descubrimiento de formas filtrables de 0,22 μm en cultivos de biopsias de tejidos en 14 de 14 pacientes con CI y 0 de 15 pacientes del grupo control nunca ha sido confirmado ni repetido.

Un estudio preliminar encontró un aumento estadísticamente significativo en la reacción en cadena de la polimerasa urinaria del gen de la proteína principal de la membrana externa de *Chlamydia pneumoniae* en pacientes con CI, comparados con el grupo control (Franke y col., 1999). Otros estudios revelaron que porcentajes similares de pacientes con CI y pacientes control tienen bacterias no cultivables en la vejiga, basándose en los estudios de reacción en cadena de la polimerasa de muestras de biopsia vesical (Heritz y col., 1997; Keay y col., 1998b).

El papel de la infección en la patogenia de la CI sigue siendo un misterio. Hasta el momento, hay pocos datos que avalen una etiología infecciosa, pero los investigadores aún piensan en una teoría infecciosa. El activo grupo de la University of Maryland propone un modelo de CI según el cual un daño del epitelio vesical, como el causado por la cistitis bacteriana, sería el primer paso en la cascada que lleva a una respuesta inflamatoria de bajo nivel que llamamos CI (Keay y Warren, 1998). Dominguez y Ghoniem (1997) afirmaron que "es lógico sugerir que, aunque no sean agentes causales, su presencia puede llevar a una respuesta inmune y de células huésped susceptible de iniciar o exacerbar un estado inflamatorio".

Si la infección desempeña un papel, se puede prever que un tratamiento apropiado para reducir la presencia microbiana en los tejidos mejorará notablemente la morbilidad asociada con CI. Las increíbles series de Durier (1992) que pretendían curar a 27 de 27 pacientes afectados de CI con el uso de hasta cinco secuencias de antibióticos para cubrir el espectro de gérmenes anaerobios nunca han sido reproducidas. El estudio aleatorizado prospectivo ddoble ciego controlado con placebo, realizado por de Warren y col., en 50 pacientes (2000), demuestra claramente el fin del tratamiento antibiótico empírico a largo plazo en la CI. Se administraron durante 18 semanas placebo o antibióticos (secuencias de doxiciclina, eritromicina, metronidazol, clindamicina, amoxicilina y ciprofloxina durante 3 semanas cada uno). La mayoría de los pacientes adivinó el grupo que le fue asignado. De los 25 pacientes del grupo activo, 80% tuvo síntomas nuevos no urinarios, percibidos como efectos secundarios. Hubo una mejoría mínima en algunos pacientes vinculados al grupo activo, pero parece evidente que el uso de antibióticos en forma intensiva no representa un adelanto en el tratamiento de la CI.

El concepto de que una infección urinaria puede desencadenar la CI en algunos pacientes es atractivo (Elgavish y col., 1995; Elbadawi, 1997), **pero es poco probable que una infección activa participe en el proceso patológico en marcha o que los antibióticos puedan ser útiles para su tratamiento**.

Participación de los mastocitos

Aunque se piensa en los mastocitos casi siempre en el contexto de las afecciones alérgicas y algunas respuestas inflamatorias, estas células también participan en respuestas biológicas tan diversas como angiogénesis y cicatrización de las heridas, remodelación ósea, úlcera péptica, aterosclerosis y reacción a las neoplasias (Galli, 1993). El mastocito siguen siendo una de las células más enigmáticas del organismo. Segregan grandes cantidades de mediadores proinflamatorios que contribuyen a numerosas afecciones inflamatorias crónicas, entre ellas la úlcera intestinal inducida por estrés, la artritis reumatoidea, la esclerodermia y la enfermedad de Crohn. Se lo ha descrito incluso entre los animales inferiores, y hace más de 100 años se descubrieron mastocitos en el mesenterio de las ranas. Su función podría ser la iniciación y coordinación de la respuesta inflamatoria e inmune del huésped contra microorganismos patógenos (Abraham y Malaviya, 1997).

Ha sido comunicada frecuentemente la asociación de los mastocitos con la CI, como un mecanismo pa-

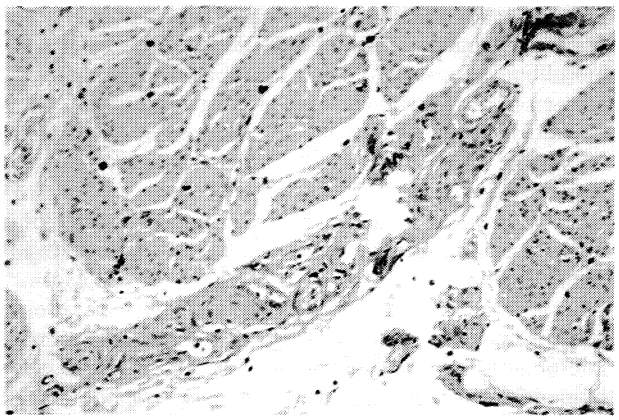


Fig. 16-2. Coloración de Giemsa que muestra mastocitosis del detrusor e hipertrofia nerviosa en la cistitis intersticial (CI). Aumento original, ×400. (Cortesía de John E. Tomaszewski, MD, Director of Surgical Pathology, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia.)

togénico y como un marcador patognomónico (Simmons, 1961; Bhone y col., 1962; Smith BH y Dehner, 1972; Larsen y col., 1982; Hofmeister y col., 1997). Es destacada la asociación entre mastocitosis vesical, CI, síndrome de intestino irritable (Pang y col., 1996) y urticaria crónica (Sant y col., 1997). Los datos acerca de la importancia de los mastocitos son cada vez más abundantes, y ello sugiere que podrían representar la vía final común a través de la cual se expresa la afección sintomática. Los mastocitos producen, entre otros compuestos, histamina. La liberación de histamina en los tejidos provoca dolor, hiperemia y fibrosis, que son características de la CI.

Simmons (1961) fue el primero en sugerir que los mastocitos podrían ser la causa de la CI. Se ha demostrado que la contribución de los mastocitos al infiltrado celular en la CI (fig. 16-2) varía entre el 20% en pacientes con CI sin úlcera y el 65% en pacientes con ulceración (Sant y col., 1988; Enerback y col., 1989). Los mastocitos participan en reacciones alérgicas (hipersensibilidad tipo I), durante las cuales se sintetizan los anticuerpos inmunoglobulinas E (IgE) en respuesta a antígenos específicos. La IgE se une a los receptores de los mastocitos y el antígeno se une a la IgE, lo cual lleva a la degranulación (Lagunoff y col., 1983). Otros desencadenantes de la secreción de mastocitos son acetilcolina, anafilatoxinas, péptidos cationicos como la sustancia P, productos químicos, agentes de contraste, citocinas, opioides, antihistamínicos, el ejercicio, las hormonas, los virus y las toxinas bacterianas (Sant y Theoharides, 1994). Los mastocitos promueven la infiltración de neutrófilos, linfocitos T y B, monocitos y eosinófilos. Los linfocitos T segregan sustancias capaces de activar a los mastocitos, de modo que se perpetúa así el ciclo inflamatorio (Kaplan AP y col., 1985).

Desde que se reconoció por primera vez la presencia de mastocitos en la pared vesical (Simmons y Bunce, 1958), muchos investigadores trataron de determinar si hay un aumento en el número de mastocitos en la vejiga de pacientes con CI o diferencias en su localización o estado funcional (Larsen y col., 1982; Kastrup y col., 1983; Lynes y col., 1987; Fall y col., 1987; Feltis y col., 1987; Christmas y Rode, 1991). El aumento de los mastocitos uroteliales es parte de la reacción celular inflamatoria, independientemente de su etiología, y no una característica específica de la CI, pero el aumento en el número de mastocitos en el detrusor es más específica de la CI. Si embargo, en un estudio se informó la presencia de mastocitosis en el detrusor en 64% de los pacientes con CI y en el 80% del grupo control con otra enfermedad urológica. No hubo diferencia estadísticamente significativa en el número promedio de mastocitos en el detrusor entre ambos grupos (Hanno y col., 1990)

Aldenborg y col. (1986) informaron que los mastocitos se encuentran principalmente en el detrusor en pacientes con CI clásica, pero hay también una población de mastocitos secundaria en la lámina propia y en el epitelio vesical con características tintóreas distintas. Estos mastocitos epiteliales no se encontraron en los controles. Se interpretó que esos hallazgos indican una migración transepitelial de los mastocitos en pacientes con CI. Esta segunda población de mastocitos no participa en la CI sin ulceración (Aldenborg y col., 1989). La población mucosa de mastocitos se diferencia también de los mastocitos hallados en los tejidos profundos en las respuestas fisiológicas y en la liberación de productos de secreción (Sant, 1991). Los "mastocitos mucosos" pueden ser fijados con aldehído y requieren técnicas especiales de fijación y tinción para su demostración. Los mastocitos del detrusor no son susceptibles a las técnicas de fijación.

Estudios recientes demostraron que, si bien todos los mastocitos humanos contienen la proteinasa triptasa, hay una población de mastocitos que también contiene la proteinasa cimasa. La expansión de mastocitos en la CI abarca a ambos tipos. La activación de mastocitos es mucho más pronunciada en la forma ulcerativa, que además se presenta con inflamación importante, a diferencia de la CI no ulcerativa, en la que ésta es dispersa. Los procesos patológicos básicos podrían ser diferentes (Pecker y col., 2000b). Combinado con el hecho de que los mastocitos activados pierden sus gránulos histológicamente identificables una vez que se produce la degranulación, **la densidad de mastocitos estimada con técnicas histológicas estándar puede ser menor que la real** (Sant y Theoharides, 1994).

La microscopia electrónica confirmó que la degranulación o activación de los mastocitos es más probable en la CI que en otras afecciones (Larsen y col., 1982; Theoharides y Sant, 1991; Theoharides y col., 1995). Al menos en una subpoblación de pacientes con CI, esto se explicaría por el aumento en la estimulación de los mastocitos por la acción del factor de células pluripotenciales (Pang y col., 1998). La exposición crónica del músculo detrusor a la histamina en pacientes con CI es sugerida por el deterioro de la respuesta contráctil directa a la histamina en el detrusor afectado por CI en comparación con los controles, lo cual indica una desensibilización del receptor (Palea y col., 1993). La relación clínica entre el aumento del número de mastocitos y los síntomas de CI no ha sido establecida definitivamente. En algunos estudios no se encontró ninguna correlación

(Holm-Bentzen y col., 1987a; Lynes y col., 1987; Dundore y col., 1996). Mientras que la infiltración de mastocitos en segmentos intestinales usados para aumentar la capacidad vesical, se ha asociado con el dolor y el fracaso del procedimiento (Kisman y col., 1991), otros autores demostraron que la infiltración de mastocitos en el intestino utilizada en el tracto urinario es normal y no patológica (MacDermott y col., 1990).

Muchas de las sustancias probadas como inductoras de la secreción de mastocitos son liberadas por neuronas que inervan al órgano que contiene a los mastocitos (Christmas y col., 1990). Se considera que buena parte de las neuronas sensibles a la capsaicina que inervan la vejiga tienen una función doble "sensitiva-eferente", en la cual la liberación refleja de neuropéptidos en el axón provoca una inflamación local (Barbanti y col., 1993; Foreman, 1987). Hy (1949) informó un aumento de la densidad nerviosa submucosa en la CI, lo cual fue confirmado por Christmas y col. (1990), quienes demostraron un aumento de la proliferación de fibras nerviosas en pacientes con CI pero no en pacientes con cistitis bacteriana o lúpica. El aumento de la inervación por nervios liberadores de sustancias que afectan a los mastocitos podría incrementar su secreción. Una de estas sustancias es la acetilcolina.

Los mastocitos pueden ser estimulados por agonistas colinérgicos para segregar serotonina (Theoharides y Sant, 1991). En la vejiga de pacientes con CI se comprobó un aumento de las fibras que contienen sustancia P, las cuales se encuentran adyacentes a los mastocitos (Pang y col., 1995b). En ratones, los mastocitos modulan la respuesta inflamatoria de la vejiga a la sustancia P y al lipopolisácarido de *Escherichia coli* (Bjorling y col., 1999). Se ha comunicado un aumento de los nervios adrenérgicos pero no de los colinérgicos en pacientes con CI respecto del grupo control (Hohenfellner y col., 1992). Hohenfellner y col. (1992) hallaron también un número mayor de neuronas con tinción para polipéptidos intestinales vasoactivos y neuropéptidos Y, ambas asociadas con nervios simpáticos. Los estudios en ratas revelaron que el estrés psicológico puede activar a los mastocitos vesicales por medio de la acción de neuropéptidos sensitivos (Spanos y col., 1997; Alexacos y col., 1999).

¿Los productos de los mastocitos podrían ser útiles para diagnosticar la CI? Se encontraron niveles elevados de histamina en biopsias de vejiga de pacientes con CI (Kastrup y col., 1983; Lymes y col., 1987; Enerback y col., 1989) y en lavados vesicales (Lundberg T y col., 1993). Holm-Bentzen y col. (1987c) informaron una excreción urinaria significativamente elevada de ácido 1,4-metilimidazol acético, el principal metabolito de la histamina. Otros no hallaron diferencias entre los pacientes con CI y los casos control en pruebas rápidas de histamina urinaria (Yun y col., 1992). Se observaron niveles elevados después de la hidrodistensión en pacientes con CI pero no en los controles, una consecuencia posible de la hidrodistensión y de la degranulación resultante de los mastocitos. El-Mansoury y col. (1994) encontraron un aumento de metilhistamina, un metabolito de la histamina, en pruebas rápidas ni en orina de 24 horas de pacientes con CI comparados con los controles. Si bien este aumento podría interpretarse como indicador de un síndrome sistémico y no vesical, el hallazgo posterior de triptasa de mastocitos elevada en la orina de pacientes con CI solo podría provenir de la vejiga (Boucher y col., 1995).

El descubrimiento de la asociación de los mastocitos con el síndrome de CI no inhabilita al resto de las múltiples teorías etiológicas. La presencia de mastocitos podría estar relacionada con el daño provocado por alguna de las causas propuestas, y la degranulación podría reflejar la vía final común de dolor y frecuencia debida a múltiples causas. Basándose en resultados con gránulos de mastocitos y células epiteliales en cultivos de tejido, Rickard y Lagunoff (1995) propusieron que los mastocitos podrían contribuir a una falla en la epitelización de la superficie vesical después de una lesión por medio de dos mecanismos potenciales: 1) inhibición de la replicación de las células epiteliales, y 2) interferencia con la propagación de las células epiteliales, de la cual resultaría el "epitelio permeable" que se ve en algunos pacientes. Los mastocitos podrían ser los mediadores de la actividad de las hormonas femeninas, teniendo en cuenta que la enfermedad tiene una preponderancia de 10:1 en las mujeres y varones, respectivamente (Vliagoftis y col., 1992; Pang y col., 1995a; Patra y col., 1995). El estradiol produce un aumento en la secreción de histamina por los mastocitos en respuesta a la sustancia P. Los síntomas de CI podrían deberse a un desequilibrio en el número relativo de receptores de estrógenos y de progesterona en los mastocitos de la vejiga (Letourneau y col., 1996).

En resumen, la investigación de la CI se ha centrado sobre todo en los mastocitos. Estas células están estratégicamente localizadas en la vejiga, junto a los vasos sanguíneos y linfáticos, los nervios, y el músculo liso detrusor (Saban y col., 1997). **Hasta ahora, los estudios sugieren que la CI es un síndrome con componentes neurales, inmumes y endocrinos en cuya patogenia los mastocitos activados desempeñan un papel patogénico central, aunque no primario, en muchos pacientes** (Elbadawi y Light, 1996; Filippou y col., 1999).

Permeabilidad epitelial

Hasta principios de la década de 1970, la mayoría de los investigadores pensaba que la principal barrera al libre flujo de los componentes de la orina dentro del intersticio de la vejiga estaba a nivel de las células epiteliales. Se creía que la defensa del medio interno ante las bacterias, moléculas y iones de la orina se hallaba a cargo de las uniones estrechas entre las células uroteliales, de las "células en sombrilla" especializadas que revisten la superficie y de la actividad antibacteriana directa de la mucosa vesical (Ratliff y col., 1994). Staehelin y col. (1972) propusieron que los lípidos y otras sustancias con uniones hidrófobas eran importantes en cualquier barrera a la permeabilidad en la membrana luminal, debido a que las sustancias permeables se filtraban a través de las regiones interplacas si el transporte se limitaba solo a las partículas. Se ha demostrado que la inflamación del músculo subyacente y de la lámina propia puede interrumpir la barrera impermeable del epitelio vesical al dañar las uniones estrechas y las membranas apicales y causar des-

prendimiento de las células epiteliales. La filtración de componentes de la orina a través del epitelio dañado puede exacerbar de tal modo la inflamación en las capas musculares subyacentes (Lavelle y col., 1998).

Parsons propuso y difundió el concepto de que la CI en un subgrupo de pacientes es el resultado de un defecto en la permeabilidad de la barrera epitelial de los GAG de la superficie vesical (Parsons y Hurst, 1990). Los principales tipos de GAG son el ácido hialurónico, el sulfato de heparina, la heparina, el 4-condroitín-sulfato y el 6-condroitín-sulfato, el dermatán-sulfato y el queratán-sulfato. Estas cadenas de carbohidratos, acopladas a los núcleos proteicos, producen macromoléculas de diversas clases, llamadas proteoglicanos (Trelstad, 1985). Los GAG forman una capa continua sobre el urotelio vesical (Dixon y col., 1986; Cornish y col., 1990). Se han encontrado todos los tipos de GAG sobre la superficie vesical, con excepción de la heparina (Ruoslahti, 1988). La capa de GAG funciona como una barrera impermeable y antiadherente. Si es dañada, su función puede ser suplida por GAG exógenos (Hanno y col., 1978). En ausencia de esta capa protectora en la vejiga, aumenta su susceptibilidad a la infección y se incrementa la producción de óxido nítrico en las células uroteliales y de sustancia P en los terminales de las fibras C aferentes intraepiteliales. En consecuencia, se acentúa la permeabilidad del urotelio y de los vasos sanguíneos en la mucosa, y el flujo sanguíneo se hace más lento a causa de la vasodilatación. (Hohlbrugger, 1999).

Parsons y Hurst (1990) comunicaron una menor excreción de acido urónico urinario y de GAG en pacientes con CI respecto de voluntarios normales, y plantearon la hipótesis de que estas sustancias podrían ser absorbidas por la superficie de un epitelio de transición "permeable". Lo interesante de estos datos es que sería previsible un aumento del GAG urinario como resultado de una lesión vesical y su disminución después de la resolución (Uehling y col., 1988). El grupo de San Diego (Lilly y Parsons, 1990; Parsons y col., 1990) demostró experimentalmente que se puede dañar la capa de GAG con sulfato de protamina provocando una difusión retrógrada de urea a través de la luz vesical y que esta pérdida de urea puede prevenirse instilando GAG exógeno (heparina) en la vejiga. Parsons y col. (1991) encontraron apoyo a su teoría en pacientes con CI colocando una solución de urea concentrada y midiendo su absorción comparativamente con un grupo control. Los fundamentos de la escuela de la permeabilidad epitelial se resumen muy bien en tres publicaciones (Parsons, 1993, 1994; Hurst y col., 1997) y proporciona una teoría general, aunque algo imperfecta, de esta afección.

La confirmación de una anormalidad epitelial desde una perspectiva diferente fue aportada por Bushman y col. (1994) quienes hallaron perfiles de DNA aneuploide en muestras obtenidas mediante lavado y aspiración en pacientes con CI, y propusieron que esto podría significar una anormalidad subyacente de las células epiteliales en algunos casos. Wilson y col. (1995) identificaron una pérdida de colágeno tipo IV en la membrana basal urotelial en 5 de 11 pacientes con CI. Hurst y col. (1996) estudiaron biopsias vesicales de pacientes con CI y pacientes control y concluyeron que existe un déficit de proteoglicanos luminales y basales en la vejiga asociado con la enfermedad. La anormalidad basal puede reflejar una alteración en el programa de diferenciación urotelial. Erickson y col. (1996) midieron una glucoproteína (epitectina) en la orina de pacientes con CI y observaron una disminución respecto de la población control, aunque se detectó una superposición significativa. Buffington y Woodworth (1997) administraron fluoresceína oral a 6 pacientes con CI y a 6 pacientes controles. En los pacientes con CI el nivel plasmático de fluoresceína fue mayor y más baja la excreción urinaria, lo cual sugiere una alteración en la permeabilidad de la membrana y una reabsorción aumentada de fluoresceína en la pared vesical en los pacientes con CI. Erickson y col. (1998) compararon los niveles urinarios de ácido hialurónico en pacientes con CI y en controles, y hallaron niveles más altos de ácido hialurónico urinario en los primeros, probablemente por la pérdida de ese GAG a través del epitelio.

Sin embargo, no resulta claro cuál es la importancia de la alteración de la permeabilidad epitelial en la CI. Se ha estudiado a la proteína de Tamm-Horsfall (THP), una glucoproteína de alto peso molecular sintetizada exclusivamente por el asa ascendente de Henle y el túbulo distal del riñón, como marcador potencial de la permeabilidad urotelial. Fowler y col. (1988) proporcionaron datos gráficos que indican que el urotelio podría ser permeable en la CI. Con técnicas inmunohistoquímicas, este grupo estudió la THP intraurotelial en biopsias de vejiga de 14 pacientes con CI y en 10 controles normales para determinar indirectamente la permeabilidad in vivo del urotelio. También se evaluaron 8 controles patológicos. Diez de 14 pacientes con CI y 1 de 18 controles mostraron THP intraurotelial. En un estudio de seguimiento, Neal y col. (1991) midieron los autoanticuerpos THP en suero y encontraron altos niveles comparados con los controles. Se sabe que los indices de excreción de THP varían ampliamente, incluso en muestras repetidas tomadas al mismo individuo (Reinhart y col., 1990). Estudios posteriores en CI no pudieron demostrar diferencias entre la población con CI y la población control ni en la presencia de THP intraurotelial ni en la reacción de anticuerpos a THP (Stone AR y col., 1992; Stein y col., 1993). Bade y col. (1996) no lograron identificar THP en el tejido vesical de 10 pacientes con CI. Otros autores han sugerido que la presencia de THP en el tejido vesical es un hallazgo incidental sin significado clínico. No se ha demostrado que el hallazgo de THP intraurotelial sea precursor de CI o de alguna otra afección vesical (Truong y col., 1994).

Nuevos datos a la teoría de la alteración de la mucina de superficie fueron aportados por Moskowitz y col. (1994), quienes investigaron la presencia de una glucoproteína que forma parte de la mucina de superficie, denominada GP1, en biopsias de 23 pacientes con CI, y compararon sus resultados con 11 casos control normales. Se identificaron cambios cualitativos de GP1 en la mayoría de los pacientes con CI. En todos los controles se encontró una reactividad de GP1, que estuvo ausente en el 35% de los pacientes con CI y disminuida en el 61%. Este estudio podría ser una evidencia a favor de una

alteración del urotelio vesical, pero se desconoce el efecto de la distensión vesical en el grupo con CI que puede haber contribuido a los resultados. No se utilizaron controles patológicos, y no se intentó una correlación entre la reactividad de GP1 y los síntomas de CI (Messing, 1994).

Parsons y col., proporcionaron una evidencia potencialmente importante para la población con filtración a nivel de la mucosa (1994b). Colocaron agua o una solución 0,4 M de cloruro de potasio (KCl) intravesical en voluntarios normales y en pacientes con CI. El agua no provocó síntomas en ninguno de los dos grupos. El KCl, en cambio, produjo síntomas en 4,5% de los voluntarios normales y en 70% de los pacientes con CI. Los síntomas disminuyeron mediante el tratamiento con un heparinoide. Sin embargo, los mismos autores sostienen que estos resultados podrían obtenerse en pacientes con infección urinaria, inestabilidad del detrusor o carcinogénesis. Los resultados no serían específicos de CI y no suministran una evidencia clara de alteración de la permeabilidad. Se sabe que en el epitelio normal de la vejiga las uniones nunca son perfectamente estrechas, y siempre hay cierta filtración, aunque sea pequeña (Hohlbrugger, 1997). Por eso en algunos pacientes es probable que el dolor desencadenado por el KCl se relacione más con la hipersensibilidad de los nervios sensitivos en esta enfermedad que con una permeabilidad epitelial patológica. **La administración intravesical de KCl se ha propuesto desde entonces como prueba diagnóstica de CI** (Parsons y col., 1998) (véase más adelante).

Finalmente es necesario considerar que gran número de publicaciones no han encontrado alteraciones de GAG utilizando metodología ultraestructural, bioquímica y funcional (Collan y col., 1976; Dixon y col., 1986; Johansson, 1990; Ruggieri y col., 1991). Nickel y col. (1993) realizaron microfotografías electrónicas utilizando una técnica de estabilización antisuero, antimucus específica para estudiar el aspecto morfológico ultraestructural del GAG. No encontraron ninguna diferencia significativa en la imagen morfológica de la capa mucosa o de la capa de GAG entre los casos con CI y los controles. En la CI no están alterados los valores urinarios de controitín-sulfato, heparán-sulfato y GAG sulfatados totales normalizados a creatinina (Erickson y col., 1997b). Si bien un aumento en la relación entre GAG totales y GAG sulfatados en la CI puede indicar una alteración en la capa de GAG, no se sabe si ésta es la causa o el resultado del proceso patológico primario (Wei y col., 2000). Esto permite suponer una anormalidad funcional, hasta ahora desconocida, y no una deficiencia de GAG como causa del aumento de la permeabilidad. Chelsky y col. (1994) investigaron la permeabilidad vesical en la CI por medición directa con absorción transvesical de ácido dietilentriaminopentaacético de tecnecio 99m (^{99m}Tc-DTPA). Algunos pacientes con CI presentaron una vejiga más permeable que otros, y lo mismo ocurrió con los voluntarios normales, No pudo demostrarse el aumento de la permeabilidad en el grupo de CI. Sin embargo, en 3 pacientes se registró una marcada absorción de ^{99m}Tc-DTPA, los cuales podrían representar una subpoblación con permeabilidad epitelial aumentada.

En general parece haber una población de pacientes portadores de CI con permeabilidad epitelial aumentada, pero esto aún es controversial. La permeabilidad mucosa aumentada no es específica, es la consecuencia de una inflamación vesical, y se produce también en casos de lesión vesical inducida por ciclofosfamidas, infección bacteriana y cistitis después de la exposición intravesical a un antígeno tras una sensibilización (Engelman y col., 1982; Kim y col., 1992). **Podría ser también producto del envejecimiento** (Jacob y col., 1978). **No queda claro si esto es una causa primaria de CI o refleja simplemente el resultado de una fuente de inflamación aún no identificada.** Los tratamientos de la CI que podrían dañar la capa de GAG son la resección transuretral o el tratamiento con láser de áreas ulceradas, la distensión vesical y la instilación de nitrato de plata, clorpactina y el solvente orgánico dimetilsulfóxido. Todos estos agentes han sido utilizados con éxito variable. El aumento de la permeabilidad y la disfunción epitelial son solo una parte del problema.

Mecanismos neurogénicos

Los estímulos dolorosos en la inflamación, en especial si son repetidos, pueden alterar en forma crónica la inervación, los mecanismos centrales de procesamiento del dolor y las respuestas tisulares (Steers y Tuttle, 1997). **Se sabe que el sistema nervioso sensitivo puede generar algunas de las manifestaciones de la inflamación** (Foreman, 1987; Dimitriadou y col., 1991, 1992). La activación de los nervios sensitivos, en especial de las fibras del dolor, desencadenan una inflamación neurogénica por medio de la liberación de neuropéptidos como la sustancia P, la neurocinina A y la proteína relacionada con el gen de la calcitonina, y el posterior aumento de la permeabilidad vascular, con adhesión de leucocitos y edema tisular. También se ha demostrado que los mediadores neuropéptidos causan degranulación de mastocitos con liberación de potentes mediadores adicionales de la inflamación y provocan lesión y aumento de la permeabilidad de las superficies epiteliales (Elbadawi y Light, 1996). En la CI ulcerativa, se ha observado un aumento de las fibras nerviosas en el suburotelio y en el músculo detrusor (Lundberg y col., 1993). Se encontró una correlación entre el número de fibras nerviosas y el número de mastocitos y también entre el número de fibras nerviosas y la cantidad de histamina. **La inflamación neurogénica es una teoría etiológica interesante que unifica la hipótesis de la filtración urotelial con la activación de mastocitos, y puede dar cabida a los mecanismos infecciosos, inmunológicos y autoinmunes como causales** (Elbadawi y Light, 1996).

Harrison y col. (1990) propusieron que los nervios sensitivos de pequeño diámetro de la pared vesical tendrían un papel en la transmisión de la sensación de dolor y en el desencadenamiento de las reacciones inflamatorias, más que en la rama aferente del reflejo de micción. Abelli y col. (1991) demostraron en la uretra de la rata que la irritación mecánica por sí sola puede causar la liberación de neuropéptidos de las neuronas periféricas aferentes primarias sensibles a la capsaicina y provocar una inflamación neurogénica.

Existe información adicional a favor de la teoría de la inflamación neurogénica. En biopsias de vejiga de pacientes con CI se encuentran niveles elevados del factor de crecimiento nervioso (Lowe y col., 1997). En estudios en ratas utilizando virus de seudorrabia se ve claramente que la inflamación de la vejiga puede ser inducida desde otra estructura somática a través de un mecanismo neural y que la disfunción del SNC puede llevar a una inflamación periférica (Doggweiler y col., 1998; Jasmín y col., 1998). La estimulación del nervio pélvico en las ratas aumenta la permeabilidad urotelial que es antagonizada por la capsaicina, lo cual señala un efecto eferente de los nervios aferentes y una interacción neuroepitelial mediada por vías aferentes (Lavelle y col., 1999).

Numerosos estudios indican que hay una actividad simpática aumentada en la CI. Hohenfellner y col. (1992) sugirieron que la CI se asocia con un aumento del flujo simpático en la vejiga y una alteración del metabolismo del neuropéptido Y y del polipéptido intestinal vasoactivo. El neuropéptido Y inhibe los impulsos aferentes vesicales y por lo tanto puede estar involucrado en alteraciones autónomas que afectan a la vejiga. Se ha observado una elevación de las catecolaminas urinarias en pacientes con CI y de las catecolaminas plasmáticas en gatos con CI (Stein y col., 1999; Buffington, 2000). También se observó un aumento de la densidad y del número de fibras nerviosas inmunorreactivas a tirosina-hidroxilasa en pacientes con CI (Peeker y col., 2000a). No se sabe si estos cambios constituyen una causa de la CI o simplemente el resultado de un dolor intenso de larga data y de un patrón de evacuación urinaria muy patológico.

Antes de terminar con la teoría neurogénica de la etiología, es importante destacar que **posiblemente el sistema nervioso central mismo contribuya a la naturaleza crónica de este síndrome doloroso, independientemente de cual sea su etiología inicial**. Un estímulo repetido de un nervio periférico, con la intensidad suficiente como para activar las fibras C, provoca un aumento progresivo de la magnitud de la respuesta eléctrica registrada en la neurona de segundo orden del asta posterior de la médula espinal. Este fenómeno "en espiral" es central en el concepto de dolor crónico. Desde el punto de vista bioquímico, depende de la activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) en la médula (Bennett, 1999). Con la activación persistente de los receptores NMDA, las células de la médula sufren cambios en su tropismo, y el dolor resultante de la estimulación ulterior se hace más exagerado y prolongado. **Esta "memoria del dolor" en la médula espinal podría ser la causa del fracaso de los distintos tratamientos en la CI** (Brookoff, 1997). El receptor NMDA genera la formación de nuevas conexiones en la médula espinal que podrían determinar la expansión del campo doloroso.

La regulación en más del SNC y el procesamiento sensorial aumentado se han denominado dolor no nociceptivo (Bennett, 1999). Las cuatro características del dolor no nociceptivo se aplicarían muy bien al síndrome clínico de CI (cuadro 16-3).

La inflamación neurogénica puede ser el origen de algunos casos de CI o el resultado de otros procesos causales. Esto no es incompatible con el papel central de los mastocitos ni con la teoría de la filtración epitelial. Podría provocar un fenómeno autoinmune o ser el resultado de un episodio de infección. El SNC también podría participar en la desregulación del piso de la pelvis y provocar un dolor pelviano crónico que contribuye a la CI (Zermann y col., 1999)**, y tal vez en los casos raros de CI relacionados cronológicamente con un traumatismo o con una operación pélvica** (Zermann y col., 1998). Es una teoría etiológica que proporciona un campo fértil para nuevas posibilidades de tratamiento.

Cuadro 16-3. *Dolor no nociceptivo: características clínicas*

1. La descripción del dolor no coincide con la histopatología, o no se puede discernir ninguna alteración histopatológica
2. Los estímulos nocivos provocan un dolor mayor y mucho más molesto que lo esperable en condiciones normales (hiperalgesia)
3. Los estímulos que normalmente no son nocivos, pueden provocar dolor en este caso (alodinia)
4. Los límites del dolor se extienden más que lo esperado según el sitio histopatológico original

De Bennett RM: Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: Evidence of abnomal sensory processing in fibromyalgia. Mayo Clin Proc 1999;74:385-398.

Hipoxia, distrofia simpática refleja

Galloway y col. (1991) propusieron que los cambios en la CI podrían explicarse por una aumento en la descarga simpática, análogo a lo que se ve en la distrofia simpática refleja (DSR) en las extremidades. La patología en la DSR es el desarrollo de una actividad sináptica anormal entre las neuronas sensitivas aferentes y las simpáticas eferentes. Las células nerviosas en la médula espinal se hacen hipersensibles al estímulo sensitivo, y esto mantiene un flujo simpático anormal y la desregulación vasomotora correspondiente. El flujo simpático aumentado provoca vasoconstricción e isquemia tisular, lo cual a su vez origina cambios sensitivos que perpetúan el ciclo. En la DSR suele haber un fenómeno desencadenante que conduce a estos cambios. En la fase aguda de la DSR, los signos regionales de inflamación son evidentes en la extremidad afectada. Según una corriente de pensamiento, la DSR se inicia con una respuesta inflamatoria a una lesión. Un resultado directo de esto es el aumento de la permeabilidad capilar (Goris y Jan, 1998). ¿Una infección urinaria podría desencadenar este ciclo patológico en algunos pacientes con CI?

Herbst y col. (1937) produjeron lesiones vesicales similares a la ulceración de la CI en un perro ligando los vasos sanguíneos de la pared posterior de la vejiga e infectando el área con *Streptococcus viridans*. En estudios con flujometría láser Doppler se demostró que cuyo se distiende la vejiga bajo anestesia aumenta en los controles el flujo sanguíneo en un grado estadísticamente significativo comparado con los pacientes con CI (Irwin y Galloway, 1993; Pontari y col., 1999). Otro estudio trató de demostrar que la terapia con heparina tópica puede normalizar la permeabilidad urotelial y el flujo sanguíneo

vesical en la CI (Hohlbrugger y col., 1998). Se ha descrito una disminución de la densidad microvascular en el suburotelio pero no en la mucosa profunda en biopsias vesicales de mujeres con CI (Rosamilia y col., 1999a). El oxígeno hiperbárico fue efectivo en el tratamiento de la cistitis inducida por radiaciones (Weiss y Neville, 1989), otra afección que se manifiesta con urgencia sensorial.

Si el bloqueo simpático lumbar puede disminuir el dolor en la CI, es razonable suponer que el sistema nervioso simpático participa en su patogenia (Irwin y Galloway, 1997). Sin embargo, **ningún estudio realizado hasta ahora pudo probar relación entre algún caso de CI y el síndrome de DSR** (Ratliff y col., 1994). En el modelo animal, la isquemia vesical se asocia con la hiperactividad o la contracción inadecuada del detrusor, y no con urgencia miccional (Azadzoi y col., 1999). Los pacientes con DSR que tienen síntomas miccionales rara vez presentan un cuadro que pueda confundirse con CI (Chancellor y col., 1996).

Anormalidades urinarias

La idea de que la orina de los pacientes con CI pueda contener una sustancia patológica que provoque la enfermedad no es ajena a los investigadores. **En realidad, la mayoría de las teorías etiológicas actuales consideran la entrada de un componente de la orina al intersticio de la pared vesical, que da como resultado una respuesta inflamatoria inducida por medios tóxicos, alérgicos o inmunológicos.** Podría tratarse de una sustancia natural en la orina –una sustancia que actuaría como iniciadora del proceso solo en individuos particularmente susceptibles– o de una sustancia tóxica que llega a la orina por diversos mecanismos o vías metabólicas (Wein y Broderick, 1994). Clemmensen y col. (1988) comprobaron que 8 de 11 pacientes con CI tenían reacciones cutáneas positivas a la prueba del parche con su propia orina. No se observaron reacciones inmediatas, y la histología sugirió una reacción tóxica y no alérgica. Lynes y col. (1990b) no pudieron identificar una sustancia miotrópica urinaria única en todos los pacientes con CI.

El grupo de San Diego halló que la orina en la CI tiene mayor número de células muertas en cultivos de células de transición que la orina normal, lo cual sugiere la presencia de un componente tóxico en la orina de algunos pacientes con CI (Parsons y Stein, 1990). Más adelante informaron un aumento del 12% en la proteína de estrés de 72 kD en células tratadas con orina de pacientes afectados de CI en comparación con los controles (Ito y col., 1998). Otros investigadores no pudieron demostrar cambios in vitro (Beier-Holgersen y col., 1994). Los esfuerzos para inducir un cuadro similar a la CI en la vejiga del conejo por medio de la exposición a la orina de pacientes con CI no pudieron demostrar cambios contundentes (Perzin y col., 1991; Ruggieri y col., 1993; Kohn y col., 1998). En la orina de pacientes con CI y de pacientes con cáncer de vejiga se hallaron niveles aumentados de mediadores solubles asociados con la activación de las neuronas sensitiva y/o de los mastocitos (Okragly y col., 1999).

El grupo de la University of Maryland reunió datos acerca de la presencia de autoanticuerpos anticélulas epiteliales en la orina de pacientes con CI (Keay y col., 1997a). Los autores asociaron los cambios en los niveles urinarios de factores de crecimiento de células epiteliales (EGF, factor de crecimiento tipo insulina 1 [IGF-1], y factor de crecimiento epitelial ligador de heparina [HB-EGF]) y una proteína ligadora de factor de crecimiento (IGF-BP3) con la CI (Keay y col., 1997b). **Se ha identificado un factor antiproliferativo en la orina de los pacientes con CI que se produce o se activa en el uréter distal o en la vejiga** (Keay y col., 1999)**. Este factor, que inhibe la regeneración normal del epitelio vesical, podría tener una relación causal con la CI.** La hidrodistensión aumentó notablemente la HB-EGF urinaria en pacientes con CI y disminuyó los niveles urinarios del factor antiproliferativo, lo cual indica que la distensión de la vejiga in vivo puede alterar los niveles urinarios de factores que regulan el crecimiento celular (Chai y col., 2000a).

Tal vez la mejor evidencia de la toxicidad de la orina en la CI se encuentra en el fracaso de la cistoplastia de sustitución y las derivaciones de continencia en algunos de estos pacientes en los que aparece con el tiempo dolor o contracción del segmento intestinal (Nielsen y col., 1990; Baskin y Tanagho, 1992; Trinka y col., 1993; Lotenfoe y col., 1994), y los cambios histológicos similares a la CI encontrados en el intestino utilizado para aumentar la pequeña capacidad de la vejiga en la CI (McGuire y col., 1973; Singh y Thomas, 1996). Se debe advertir, sin embargo, que la mucosa intestinal en contacto con la orina sufre cambios progresivos hasta 3 años después de la cirugía, y se ha cuestionado el significado de los cambios histológicos que remedan a la CI (MacDermott y col., 1990; Davidsson y col., 1996).

Autoinmunidad/inflamación

Durante varios años se consideró la posibilidad de que la CI pudiera representar un tipo de afección autoinmune. Para definir una enfermedad como autoinmune, se deben tener tres tipos de evidencias: 1) evidencia directa de transferencia de anticuerpos patógenos o células T patógenas, 2) evidencia indirecta basada en la reproducción de la enfermedad autoinmune en animales de experimentación y 3) evidencia circunstancial de datos clínicos (Rose y Bona, 1993). La evidencia circunstancial debe incluir: 1) asociación con otras enfermedades autoinmunes en el mismo individuo o la misma familia, 2) infiltración linfocítica de órgano blanco, 3) asociación estadística con un haplotipo del complejo principal de histocompatibilidad particular y 4) respuesta favorable a la inmunosupresión.

La evidencia circunstancial por sí misma no puede definir una enfermedad autoinmune, y en este punto no está clara la cuestión de la autoinmunidad en la CI. **Existen tres posibilidades diferentes: 1) la CI es causada por un acción autoinmune directa sobre la vejiga, 2) algunos de los síntomas y patologías autoinmunes de la CI son indirectos, como resultado de la destrucción tisular y la inflamación por otras causas y 3) los fenóme-**

nos autoinmunes en los pacientes con CI son coincidentes y no están relacionados con la enfermedad (Ochs y Tan, 1997).

Silk (1970) encontró anticuerpos vesicales en 9 de 20 pacientes con CI y ninguno en controles normales o patológicos. Gordon y col. (1973) hallaron anticuerpos antivesicales en biopsias de 6 de 8 pacientes con CI y en 3 de 5 pacientes control. Se identificaron anticuerpos en el músculo en 3 de 5 pacientes con CI y en ninguno de los pacientes control. Jokinen y col. (1972a) estudiaron el suero de 33 pacientes con CI y comprobaron títulos de anticuerpos antinucleares de 1:10 o más altos, pero no anticuerpos vesicales específicos con inmunofluorescencia. Hubo escasa correlación entre los títulos de anticuerpos antinucleares y la intensidad de los síntomas. Los títulos elevados de anticuerpos antinucleares y antihomogeneizado de riñón disminuyeron 12 meses después de una cistectomía en 3 pacientes con CI (Jokinen y col., 1973). Estos datos sugieren que la CI podría estar dentro del grupo de enfermedades autoinmunes.

Oravisto (1980) resumió la literatura sobre el tema, y concluyó que el curso crónico de la enfermedad, la ausencia de infección, los hallazgos patológicos, la existencia de anticuerpos antinucleares y los informes acerca de las respuestas a corticosteroides en ese momento brindaban fuerte evidencia circunstancial de autoinmunidad. El autor no tomó en cuenta la escasez de linfocitos activados que habla en contra de un proceso autoinmune. Mattila (1982) presentó pruebas de depósitos autoinmunes en las paredes vasculares de la vejiga en 33 de 47 pacientes con CI. Estudiando el suero de 41 pacientes con CI, concluyó que estaba involucrada la vía de activación clásica del sistema del complemento, lo cual apoya la posibilidad de un proceso inmunológico local crónico (Mattila y col., 1983). Se encontraron autoanticuerpos contra los filamentos intermedios del citoesqueleto. Debido a que los autoanticuerpos deben tener acceso a las estructuras intracelulares para causar depósitos in vivo, habría un daño primario de los tejidos de etiología desconocida (Mattila y Linder, 1984).

Yerson y col. (1989) estudiaron 26 pacientes con CI y los compararon con un grupo control del mismo sexo y edad con otras afecciones urológicas. Realizaron un perfil autoinmune estándar y buscaron en el suero anticuerpos específicos para la vejiga humana normal. En 65% de los pacientes con CI y en 36% de los pacientes control se encontraron anticuerpos no organoespecíficos; en 40% de los pacientes con CI se hallaron anticuerpos antinucleares; 75% de los pacientes con CI y 40% de los controles tenían anticuerpos antivesicales en el suero. No se observó un aumento de los depósitos de inmunoglobulinas en el epitelio de la vejiga en los pacientes con CI respecto del grupo control. Si bien en los pacientes con CI se registró un aumento no específico en la formación de anticuerpos, éste no fue significativamente diferente del de un grupo similar de pacientes con otras enfermedades urológicas. La falta de especificidad indica que los hallazgos inmunológicos serían secundarios a la inflamación y no una etiología primaria.

En un estudio se buscaron depósitos de inmunidad celular activa en pacientes con CI, y no pudieron demostrarse diferencias estadísticamente significativas entre los controles y los pacientes con CI no ulcerativa (Harrington y col., 1990). En contraste, entre los pacientes con CI ulcerativa se hallaron láminas focales de células plasmáticas, agregados de células T, nódulos de células B, una relación disminuida o normal entre células helper y células supresoras, y células citotóxicas supresoras en los centros germinales. El análisis citométrico del flujo de subgrupos de linfocitos periféricos mostró un aumento en el número de células B secretorias inmunoglobulinopositivas y linfocitos activados en el grupo no ulcerativo, y un aumento en el número de células secretorias inmunoglobulinopositivas y linfocitos activados en el grupo ulcerativo. Estos resultados podrían sugerir una participación parcial de un mecanismo inmune en la CI. Erickson y col. (1997a) advirtieron también una diferencia principal en los tipos de células inflamatorias y en las características clínicas en pacientes afectados de CI con inflamación severa, lo cual sugiere que habría dos grupos de pacientes con distintas fisiopatologías de base.

Hanno y col. (1990) comprobaron un predominio de células CD4 en todas las capas de la vejiga en los pacientes con CI. Christmas (1994) encontró un aumento en el número de células T CD4+ y CD8+ en biopsias de vejiga de pacientes con CI y cistitis bacteriana comparados con los controles. Estas células T se hallaron en el urotelio y en la submucosa, pero no en el detrusor. El tejido vesical de control mostró solo células CD8 en el urotelio y células CD4+ y CD8+ en la submucosa. El número de células plasmáticas fue significativamente mayor en los pacientes con CI que en los controles normales y en los controles con cistitis bacteriana.

En los estudios de MacDermott y col. (1991) la distribución de los linfocitos periféricos fue normal en los pacientes con CI, lo cual no apoyaría la teoría de un mecanismo autoinmune en la enfermedad. En la lámina propia predominaron los linfocitos CD4 (células T helper) sobre las células CD8, tanto en los pacientes con CI como en otros casos de cistitis. En el epitelio de los pacientes con cistitis bacteriana o mecánica se observó el mismo patrón, pero en los pacientes con CI predominaron los linfocitos CD8 en el urotelio, al igual que en los controles. Estos datos sugieren que el urotelio no estaría involucrado en la reacción inflamatoria, a diferencia de la lámina propia. Por lo tanto, sería poco probable que el factor inicial se encuentre en el urotelio.

C. H. Miller y col. (1992) investigaron la función de los linfocitos en la sangre periférica en pacientes con CI no ulcerativa, y probaron la respuesta proliferativa y la producción de citocinas de las células T a la estimulación mitogénica no específica y la respuesta proliferativa de las células T a los componentes de la orina. La proliferación y la producción de citocinas después de la estimulación mitogénica fue la misma para los pacientes con CI que para los controles. Más aún, en pruebas in vitro con linfocitos periféricos autólogos no se observó una respuesta inmunológica a la orina de CI. Estos resultados ponen en duda las teorías que sugieren que la CI es una enfermedad autoinmune.

Se han estudiado numerosos mediadores de la inflamación y su relación con la CI (Elgebaly y col., 1992;

Lotz y col., 1994; Steinert y col., 1994; Zuraw y col., 1994; Felsen y col., 1994). La inflamación vesical en la CI se caracteriza por un nivel elevado de interleucina-6 urinaria (Erickson y col., 1997a) y la activación del sistema calicreína-cinina (Rosamilia y col., 1999 b). La ausencia de interleucina-1β urinaria en la CI habla en contra de una etiología inmunológica o autoinmune de la enfermedad (Martins y col., 1994). La inflamación neurogénica podría participar en la etiología, ya que la exposición prolongada de los terminales de los nervios aferentes a los mediadores de la inflamación puede alterar los canales iónicos y provocar hiperalgesia vesical (Buffington y Wolfe, 1998; Yoshimura y de Groat, 1999). La sustancia P en sí misma no parece ser el único iniciador de la inflamación en la vejiga, y su bloqueo no la protege de las respuestas inflamatorias en modelos animales (Luber-Narod y col., 1997). La actividad de la óxido nítrico sintasa urinaria se encuentra elevada en pacientes con infecciones urinarias, y se cree que participa en la respuesta de la vejiga a la infección y en el proceso inflamatorio subsecuente. El hecho de que la actividad de esa enzima esté disminuida en los pacientes con CI ha confundido a los investigadores, pero podría explicar la reducción de la capacidad funcional de la vejiga asociada con esta afección (Smith SD y col., 1996; Foster y col., 1997).

La activación de células uroteliales en la CI puede provocar activación inmunológica y respuestas inmunes aberrantes en la pared vesical (Liebert y col., 1993) que podrían estar relacionadas con la patogenia de la enfermedad, pero no reflejarían la etiología inicial (Ochs y col., 1994). Se ha propuesto que las respuestas inflamatorias o inmunes en la CI podrían estar exacerbadas por la activación persistente del factor nuclear (NF)-kB (Abdel-Mageed y Ghoniem, 1998).

El papel exacto de la autoinmunidad en la CI es aún controversial (Ochs y Tan, 1997). El tosilato de suplatast, un nuevo inmunorregulador, ha demostrado una eficacia notable en un pequeño estudio no controlado de CI, en el cual se correlacionó la mejoría de los síntomas y de la capacidad urinaria con cambios en los parámetros autoinmunes (Ueda y col., 2000). **Si bien el sistema inmune sigue siendo un objetivo del tratamiento, no se ha encontrado una indicación clara de que la autoinmunidad desempeñe un papel preponderante como causa de la CI** (Liebert, 1997).

Otras etiologías sugeridas

Se han propuesto otras etiologías (Ratliff y col., 1994), pero ninguna ha recibido demasiado apoyo científico. Es de esperar que la necesidad de evacuar casi cada hora, de saber siempre en dónde se encuentran los retretes más cercanos y el dolor constante provoquen un estrés psicológico. Sin embargo, ¿podría haber diferencias individuales en la propensión a desarrollar CI como resultado de una disregulación en la ansiedad y el estado de ánimo? (Nesse, 1999). **Actualmente no existen datos que sugieran que el estrés pueda *iniciar* el síndrome crónico de CI, pero es cierto que puede aumentar la severidad de los síntomas.** Las especulaciones acerca de que una anormalidad o una obstrucción de las estructuras linfáticas o vasculares sea la causa nunca han sido confirmadas. El hecho de que algunas de estas pacientes hayan sido sometidas a una histerectomía estaría más en relación con el intento del médico de tratar el dolor pelviano crónico que con un cambio posoperatorio susceptible de causar el síndrome de CI.

La relación de 10:1 entre las mujeres y los varones hace que se le atribuya un papel potencialmente importante al medio hormonal. Paradójicamente, se sabe que los estrógenos pueden controlar la hematuria en la cistitis hemorrágica, quizá por la disminución de la fragilidad de la microvasculatura de la mucosa vesical (Liu y col., 1990). El tamoxifeno, bloqueante de los receptores estrogénicos, inhibe la secreción de los mastocitos y provoca un aumento del estradiol (Vliagoftis y col., 1992). Los mastocitos vesicales expresan receptores de estrógenos de alta afinidad, y hay un mayor número de estas células en pacientes con CI respecto de los controles. Si bien esto ayuda a explicar que la CI sea más común en las mujeres, el factor hormonal solo justifica la propensión de la CI en el sexo femenino, pero no su etiología.

PATOLOGÍA

Es interesante destacar que **en la definición de CI no se menciona ni una sola palabra acerca de su patología**. Inmediatamente el observador advertirá que esto diferencia a la enfermedad de casi todas las demás, la mayoría de las cuales son mejor comprendidas que la CI. Como veremos, se puede tener una patología compatible con el diagnóstico de CI, pero no existe un cuadro microscópico patognomónico del síndrome (figs. 16-3 y 16-4). El papel de la histopatología en el diagnóstico de CI es principalmente el de exclusión de otros diagnósticos posibles. Se debe descartar carcinoma, carcinoma in situ, cistitis eosinofílica, cistitis tuberculosa y otras entidades con diagnósticos histopatológicos específicos (Hellstrom y col., 1979; Johansson y Fall, 1990).

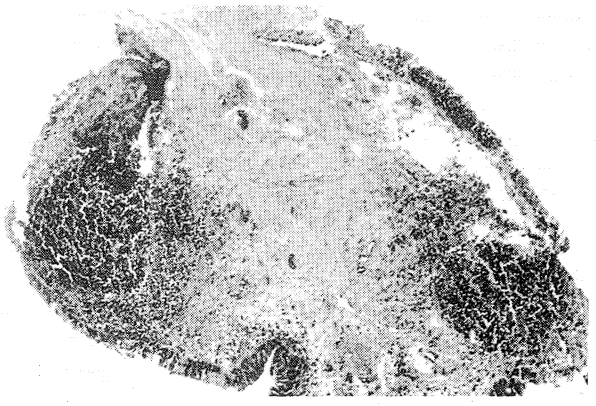


Fig. 16-3. Forma no ulcerativa de la CI con infiltrado linfoide denso en la lámina propia. Hematoxilina-eosina, aumento original ×20. (Cortesía de John E. Tomaszewski, MD, Director of Surgical Pathology, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia.)

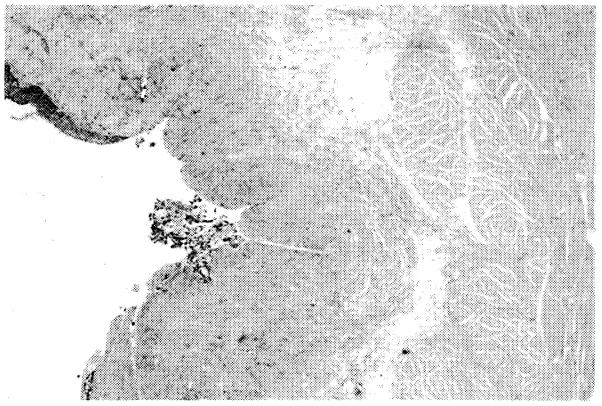


Fig. 16-4. Úlcera de Hunner en CI. Hematoxilina-eosina, aumento original, ×40. (Cortesía de John E. Tomaszewski, MD, Director of Surgical Pathology, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia.)

Los primeros informes describían una pancistitis crónica, edematosa, con infiltración de mastocitos, ulceración submucosa y compromiso de la pared vesical, e infiltrado linfocítico crónico (Smith BH y Dehner, 1972; Jacobo y col., 1974), pero se trataba de descripciones de pacientes con enfermedad severa que no son representativos de la mayoría de los casos diagnosticados en la actualidad. Los hallazgos patológicos en la CI no son uniformes. Ha habido gran variación en las comunicaciones acerca de las características histológicas de las biopsias de pacientes con CI, e incluso variaciones entre biopsias tomadas a un mismo paciente a lo largo del tiempo (Gillenwater y Wein, 1988).

Lepinard y col. (1984) describieron una pancistitis que afecta a las tres capas de la pared vesical. En la enfermedad no ulcerativa encontraron anormalidad en la pared vesical, adelgazamiento del epitelio y afección muscular. Johansson y Fall (1990) estudiaron 64 pacientes con enfermedad ulcerativa y 44 con CI no ulcerativa. En el primer grupo se encontró ulceración mucosa y hemorragia, tejido de granulación, infiltrado inflamatorio intenso, recuento elevado de mastocitos e infiltración perineural. En el grupo no ulcerativo, a pesar de presentar los mismos síntomas severos, la mucosa estaba relativamente indemne con una respuesta inflamatoria dispersa, y las principales características consistían en rupturas mucosas pequeñas y múltiples y hemorragias suburoteliales en una alta proporción de pacientes. Debido a que casi todas las muestras fueron tomadas inmediatamente después de la hidrodistensión, se puede especular que los cambios mínimos hallados en el grupo no ulcerativo fueron puramente iatrogénicos. Se pueden observar también biopsias completamente normales en el grupo de CI no ulcerativa (Johansson y Fall, 1994). **La transición de CI no ulcerativa a ulcerativa es poco frecuente** (Fall y col., 1987), **y desde el punto de vista de la anatomía patológica, se trata de dos entidades completamente distintas.** Los mastocitos en el detrusor se ven más comúnmente en la CI ulcerativa (Holm-Bentzen y col., 1987a), pero también son frecuentes en pacientes con inestabilidad vesical idiopática (Moore y col., 1992). A pesar de los esfuerzos por desarrollar un algoritmo diagnóstico basado en la proporción de mastocitos detrusor-mucosa y en la proliferación de fibras nerviosas (Hofmeister y col., 1997), **el recuento de mastocitos por sí mismo no tiene lugar en el diagnóstico diferencial de este síndrome clínico**.

Lynes y col. (1990a) concluyeron que las muestras de biopsia no suelen ser útiles para confirmar el diagnóstico. En los pacientes con CI se encontró una elevada incidencia y un alto grado de epitelio denudado, ulceración e inflamación submucosa, pero ninguno de estos datos es patognomónico. Además, esos hallazgos "típicos" se presentaron solo en pacientes con CI y con piuria o con poca capacidad vesical. No hubo diferencias significativas entre los pacientes con CI y los controles en el espesor de la membrana basal y epitelial, edema submucoso, ectasia vascular, fibrosis e inflamación del músculo detrusor.

Los intentos de diagnosticar definitivamente la CI por medio de la microscopia electrónica tampoco tuvieron éxito. Collan y col. (1976), en el primer estudio de este tipo, destacaron que la similitud en la ultraestructura de las células epiteliales en los pacientes con CI y los pacientes control hace que sea improbable que el proceso se origine en el epitelio. Dixon y col. (1986) tampoco comprobaron diferencias morfológicas en el glucocálix y en las células uroteliales de los pacientes con CI y de los controles. Anderstrom y col. (1989) no observaron características de superficie específicas de CI, pero la capa de mucina que cubre las células uroteliales parecía reducida en la CI en comparación con los controles, un hecho rebatido por Nickel y col. (1993) en un artículo muy elegante. Elbadawi y Light (1996) detectaron cambios ultraestructurales lo suficientemente distintivos como para ser diagnósticos en muestras enviadas para confirmación anatomopatológica de CI no ulcerativa. Un denominador común a varios cambios observados era el edema marcado de distintos elementos tisulares y células. La amplia discusión acerca de la etiología de la CI en los artículos de Elbadawi (1997) es fascinante, pero los hallazgos patológicos están potencialmente alterados por la metodología, ya que las muestras fueron obtenidas después de la hidrodistensión diagnóstica.

¿Cuál es entonces el lugar que ocupa el estudio anatomopatológico en la CI? Los intentos de clasificar la vejiga dolorosa según los criterios anatomopatológicos descritos por Holm-Bentzen (1989) tienen un valor cuestionable. Hay un grupo de pacientes a los que la autora describe como "miopatía no obstructiva del detrusor" (Holm-Bentzen y col., 1985). En sus series, esos pacientes con cambios degenerativos en el músculo detrusor suelen tener orina residual, antecedentes de retención urinaria y falta de urgencia sensitiva en la cistometría con capacidades vesicales mayores de 400 mL. La mayoría no sería confundida clínicamente con CI. Sin embargo, una serie inglesa similar abarcó pacientes que cumplían con los criterios de investigación del NIDDK y asoció la miopatía del detrusor con disminución de la distensibilidad del músculo y contractura vesical (Christmas y col., 1996b). En el estudio del ICDB se trabajó hacia atrás, del síntoma a la patología, y se llegó a la conclusión de que ciertos síntomas son predictivos de cambios patológicos específicos (Tomaszewski y col., 1999) (cuadro 16-4). La histopatología, en el mejor de los casos, tiene un papel

Cuadro 16-4. *Asociación entre las características anatomopatológicas y los síntomas del paciente*

Nocturia	
Mastocitos en la lámina propia en tinción con triptasa	
Pérdida completa del urotelio	
Tejido de granulación en la lámina propia	
Densidad vascular en la lámina propia	
Polaquiuria	
Porcentaje de tejido de granulación en la submucosa	
Dolor urinario	
Porcentaje de mucosa libre de urotelio	
Porcentaje de hemorragia submucosa	

De Tomaszewski JE, Landis JR: Baseline associations among pathologic features and patient symptoms in the National Interstitial Cystitis Data Base. J Urol 1999;161S:28.

diagnóstico de apoyo (Johansson y col., 1997), e **incluso una imagen microscópica muy anormal no indica necesariamente un mal pronóstico** (MacDermott y col., 1993). La CI es un diagnóstico de exclusión, y en el momento la principal utilidad de la biopsia en este grupo de pacientes es la de excluir otras enfermedades que puedan identificarse por su patología.

DIAGNÓSTICO

Debido a que la CI es ante todo un diagnóstico de exclusión, el médico debe tratar de establecer un diagnóstico preciso. Esto es especialmente importante en una enfermedad crónica como la CI que puede afectar la vida del paciente durante décadas. El diagnóstico es el primer paso en la educación del paciente acerca de la enfermedad y en el intento de proporcionarle una visión realista en cuanto a lo que es posible o no hacer. **Transmitir la sensación de que "la enfermedad no lo matará, no hay cura, por lo tanto no debemos preocuparnos exageradamente en el momento del diagnóstico", limita tanto al médico como al paciente en los años venideros.**

La CI puede ser considerada como uno de los síndromes dolorosos de las zonas urogenital y rectal, todos los cuales se han descrito muy bien pero son poco comprendidos. (Wesselmann y col., 1997). **Entre ellos se hallan la vulvodinia, la orquialgia, el dolor peniano, el dolor perineal y el dolor rectal.** En el hombre, muchas de estas entidades se agruparon ahora en el síndrome de dolor pelviano crónico. El diagnóstico de CI por su naturaleza se basa en los criterios sintomáticos enumerados por el NIDDK (véase cuadro 16-1) (Hanno y col., 1999a, 1999b). **La frecuencia y el dolor pélvico de larga duración no relacionados con otras causas conocidas establecen un diagnóstico operativo.** Suele ser difícil para el paciente distinguir entre la sensación de dolor, presión y urgencia. Si se le pregunta a un paciente por qué orina cada hora, casi siempre contestará que lo hace por la sensación de incomodidad y no por conveniencia. Si nos basáramos estrictamente en los otros aspectos de los criterios de investigación del NIDDK, podríamos subdiagnosticar más de la mitad de los casos. **Las escalas de síntomas de CI** (O,Leary y col., 1997; Goin y col., 1998), **como el puntaje de síntomas de la American Urological Association para la hiperplasia benigna de próstata, están concebidos para evaluar la severidad de los síntomas y monitorear el progreso o la regresión de la enfermedad con tratamiento o sin éste. No deben usarse como criterios diagnósticos.**

Se descartarán las infecciones y otros cuadros menos frecuentes como carcinoma (Utz y Zinckle, 1973), cistitis eosinofílica (Sidh y col., 1980; Littleton y col., 1982), malacoplaquia, esquistosomiasis, esclerodermia (Batra y Hanno, 1997) y endometriosis del detrusor (Sircus y col., 1988; Price y col., 1996). Algunos problemas ginecológicos no directamente relacionados con la vejiga, como endometriosis pélvica, vulvodinia, infección pélvica, atrofia urogenital y leiomioma, pueden provocar un dolor similar al de la CI (Kohli y col., 1997). En hombres menores de 50 años, un estudio videourodinámico puede ser útil para excluir disfunciones urinarias causadas por una obstrucción del cuello vesical, "seudodisinergia" o un defecto de la contractilidad (Kaplan SA y col., 1996). Existen informes de éxito en el tratamiento de los síntomas de CI con adhesiólisis laparoscópica (Chen y col., 1997) o resección de un divertículo uretral (Daneshgari y col., 1999). Esto apoya el hecho de que la CI es un diagnóstico de exclusión. Muchos medicamentos, como la ciclofosfamida, la aspirina, los antiinflamatorios no esteroideos y el alopurinol, han causado cistitis no bacteriana que se resuelve al interrumpir la medicación (Bramble y Morley, 1997; Gheyi y col., 1999).

Diagnóstico presuntivo

El diagnóstico presuntivo se puede hacer simplemente descartando causas conocidas de polaquiuria y dolor o urgencia en un paciente con síntomas crónicos compatibles. A menudo incluye una historia clínica completa, el examen físico, cultivos apropiados y una cistoscopia local. En ausencia de microhematuria, el valor de la citología es cuestionable (Duldulao y col., 1997), pero la consideramos importante si existe la posibilidad de un carcinoma vesical in situ, especialmente en pacientes mayores de 40 años o con antecedentes de tabaquismo.

Estudios diagnósticos

Es preciso reconocer que sin la realización de estudios adicionales para confirmar el diagnóstico siempre quedará cierta duda acerca de éste. En una enfermedad prolongada como la CI, la mayoría de los pacientes y médicos desean basar el diagnóstico y el plan de tratamiento en los mejores datos que puedan obtenerse (Rovner y Wein, 1999). **Una evaluación más completa de la CI debe incluir también un estudio urodinámico y una cistoscopia bajo anestesia con hidrodistensión de la vejiga** (Hanno y col., 1990; Hanno, 1994b). **La biopsia vesical está indicada solo si es necesaria para descartar otras afecciones que podrían ser sugeridas por el aspecto cistoscópico.**

Aunque las sensaciones comunicadas durante la repleción vesical en la cistometría son subjetivas, tienen un patrón normal y pueden ser útiles para distinguir la pato-

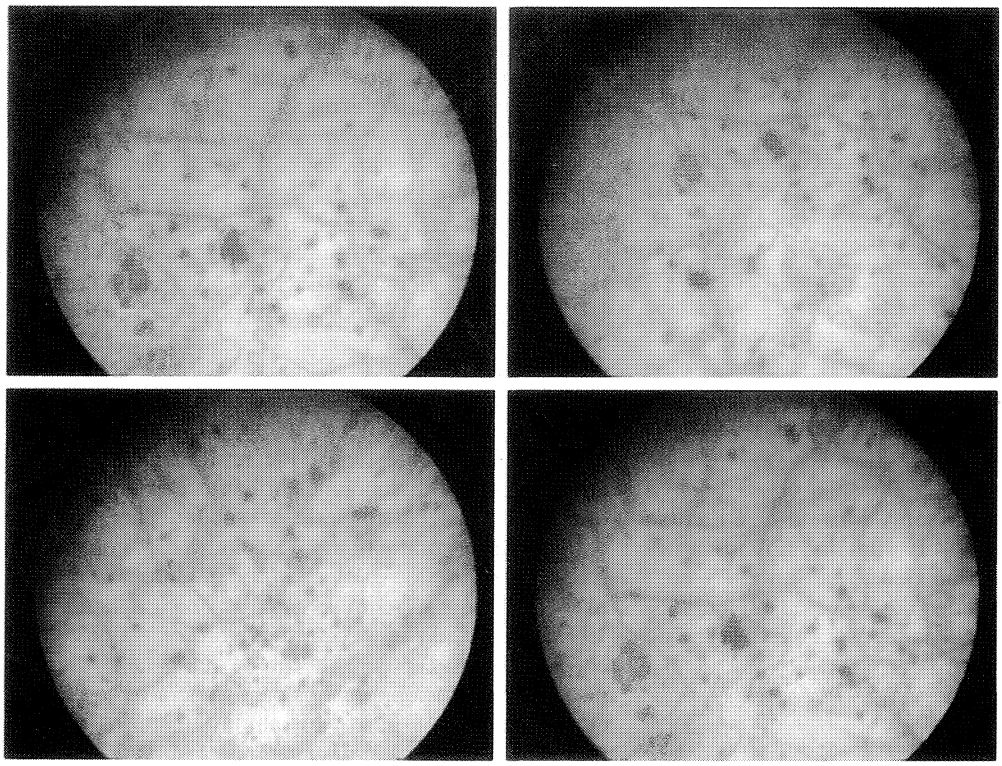


Fig. 16-5. Aspecto típico de las glomerulaciones después de la distensión vesical en un paciente con CI no ulcerativa.

logía vesical (Wyndaele, 1998). Muchos discuten la necesidad de un estudio urodinámico, pero nosotros estamos de acuerdo con Siroky (1994) en que no solamente puede contribuir a evaluar la sensación y la distensibilidad vesicales, y reproducir los síntomas del paciente durante el llenado vesical, sino que también puede ayudar a descartar una inestabilidad vesical. En una mujer puede ser imposible distinguir la urgencia sensorial de la inestabilidad del detrusor basándose en la percepción de plenitud vesical (Creighton y col., 1991). Se debe ser cuidadoso al diagnosticar CI en pacientes con contracciones vesicales involuntarias aisladas cuyos síntomas respondan a la terapia anticolinérgica. Los dos problemas coexisten en 15 a 19% de los pacientes (Gajewski y Awad, 1997; Kirkemo y col., 1997), pero es probable que la fisiopatología sea muy diferente. Los pacientes que responden a la medicación anticolinérgica no suelen responder al tratamiento estándar de la CI (Perez-Marrero y col., 1987). **Si se observan contracciones involuntarias y los síntomas de frecuencia y dolor persisten a pesar del tratamiento efectivo, nos encontramos en terreno firme para considerar el diagnóstico de CI.**

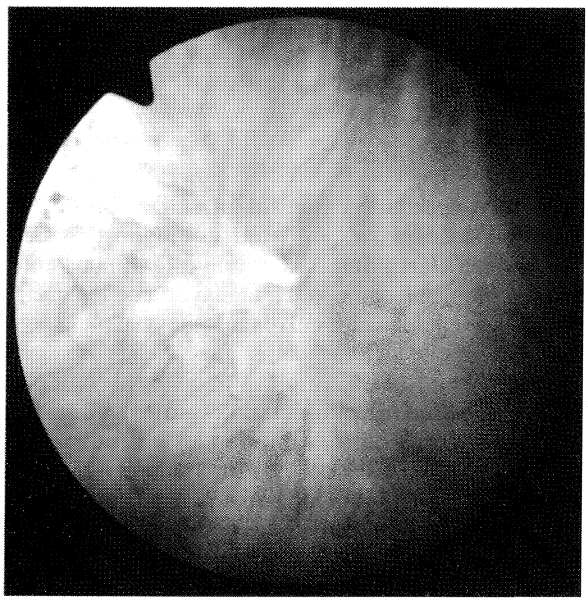


Fig. 16-6. Aspecto típico de una úlcera de Hunner en un paciente con CI antes de la distensión vesical.

La cistometría en el paciente consciente con CI casi siempre demuestra una función normal, excepto en el caso de capacidad vesical disminuida e hipersensibilidad, tal vez exagerada por el uso de dióxido de carbono como medio. El dolor durante la repleción vesical que reproduce los síntomas del paciente es muy sugestivo de CI. La distensibilidad vesical en pacientes con CI es normal porque la hipersensibilidad evitaría que la vejiga se llene hasta el punto de no distensibilidad (Siroky, 1994; Rovner y Wein, 1999). Sería interesante en el futuro agregar un segundo cistometrograma después de la instilación de lidocaína intravesical para determinar si el dolor se relaciona con la vejiga (Teichman y col., 1997).

La cistoscopia con hidrodistensión de la vejiga se usó como forma de tratamiento de la CI mucho antes de ser considerada como método de diagnóstico (Bumpus, 1930). La cistoscopia con hidrodistensión de la vejiga bajo anestesia permite una distensión vesical suficiente como para alcanzar la visualización de glomerulaciones o úlceras de Hunner (figs. 16-5 y 16-6). Después del llenado a una presión de 80 cm H_2O por 1 o 2 minutos, la vejiga se evacua y se vuelve a llenar. La porción

terminal del efluente casi siempre tiene vestigios de sangre. En una reinspección se podrán ver las hemorragias petequiales puntiformes que se producen en todos los casos después de la distensión, y que no suelen verse tras el examen sin anestesia (Nigro y Wein, 1997).

Las glomerulaciones no son específicas de la CI (Erickson, 1995; Waxman y col., 1998) **y solo pueden considerarse significativas cuando se presentan acompañadas de los criterios clínicos de polaquiuria y dolor.** Las glomerulaciones pueden aparecer después de la radioterapia en pacientes con carcinoma, o de la exposición a sustancias químicas tóxicas o agentes quimioterápicos, y es frecuente en pacientes en diálisis o después de una derivación urinaria cuando la vejiga no se ha llenado durante períodos prolongados. Se observaron en la mayoría de los hombres con síndromes de dolor prostático, y esto plantea la cuestión de hasta qué punto el síndrome de dolor pélvico crónico en el hombre está íntimamente unido a la CI (Berger y col., 1998). Nosotros creemos que no es el resultado de un proceso patológico primario, sino que se trata de una respuesta de la vejiga a la distensión tras un período prolongado de falta de llenado por urgencia sensitiva. **La úlcera de Hunner se asocia con síntomas de dolor y urgencia miccional. Sin embargo, ni la presencia de líquido de irrigación sanguinolento, ni las glomerulaciones tienen relación estrecha con algún síntoma particular en los pacientes del ICDB** (Mesing y col., 1997).

La confusión es aún mayor cuando el paciente presenta síntomas de CI pero la cistoscopia bajo anestesia es completamente normal. Esto sucedió en 8,7% de los pacientes a los que se les realizó una cistoscopia con hidrodistensión incluidos en el ICDB (Messing y col., 1997). Awad y col. (1992) reconocieron esta entidad poco tiempo después de la descripción de los criterios de investigación del NIDDK. Presentaron un informe sobre una serie de pacientes que tenían la misma sintomatología que en la CI, y en los que la evaluación urodinámica, la histología y la respuesta al tratamiento fue idéntica a la observada en la CI, pero que presentaron resultados normales en la cistoscopia con hidrodistensión. Esto se denominó "capacidad de almacenamiento vesical reducida idiopática". Las definiciones de las enfermedades solo son útiles en términos de la información que proveen para su tratamiento y su pronóstico, y es probable que la definición de CI y por lo tanto los métodos de diagnóstico adecuados continúen evolucionando.

Búsqueda de un marcador de cistitis intersticial

¿Cuál es el valor de una "prueba diagnóstica" en un síndrome esencialmente clínico, definido por un complejo de síntomas? Si un paciente tiene urgencia miccional crónica, polaquiuria y dolor y no hay una causa identificable, diagnosticamos CI en la mujer y CI o síndrome de dolor pelviano crónico en el hombre. En esencia, una vez que se han descartado entidades patológicas bien caracterizadas, el paciente hace el diagnóstico relatando sus síntomas, del mismo modo que un paciente con impotencia establece su propio diagnóstico. Las pruebas en la impotencia pueden dar pistas sobre su etiología, pero no puede descartarse la impotencia en un paciente con disfunción sexual por medio de una prueba.

No queremos decir que el establecimiento de un marcador diagnóstico válido no sería un gran adelanto en la comprensión de la CI. **Tendría suma importancia ya que podría predecir el pronóstico y la respuesta al tratamiento en un grupo dado de pacientes, o distinguir entre CI y otras causas probables del complejo sintomático diagnosticado.** Por último, la identificación de un marcador permitiría estratificar a los pacientes con el complejo sintomático de modo de poder orientar los tratamientos según la etiología (enfermedad) específica del caso. En la medida en que sea posible identificar diversas etiologías, el diagnóstico de CI podría llegar a convertirse en una rareza, algo similar a lo que ocurrió con el "síndrome uretral".

Muchos investigadores han buscado en los mastocitos la posibilidad de un marcador diagnóstico de CI. Los resultados fueron muy contradictorios, y en este momento el uso de los mastocitos como criterio de diagnóstico es discutible (Kastrup y col., 1983; Feltis y col., 1987; Holm-Bentzen y col., 1987c; Lynes y col., 1987; Hanno y col., 1990; Christmas y Rode, 1991; Moore y col., 1992; Dundore y col., 1996; Hofmeister y col., 1997).

Se ha intentado buscar otros marcadores, como las proteínas catiónicas eosinófilas (Lose y col., 1987), la excreción de GAG (Hurst y col., 1993) y el nivel urinario de histamina y metilhistamina (El-Mansoury y col., 1994). Se ha propugnado medir la expresión de la isoactina del músculo liso (Rivas y col., 1997) y de los niveles urinarios de neurotrofina 3, factor de crecimiento nervioso, factor neurotrófico derivado de las células gliales y triptasa (Okragly y col., 1999). Se han documentado niveles bajos de GP51, una glucoproteína urinaria con un peso molecular de 5 kD, en comparación con controles normales y con pacientes portadores de otras enfermedades del tracto urinario (Byrne y col., 1999). Se han propuesto incluso cultivos celulares (Elgavish y col., 1997) y la medición de niveles elevados de óxido nítrico en el aire instilado e incubado en la vejiga como pruebas (Lundberg JON y col., 1996; Ehren y col., 1999).

Keay y Warren (1998) plantearon la hipótesis de que en algunos pacientes un péptido inhibe la regeneración epitelial de la vejiga después de una lesión (como una cistitis bacteriana) desencadena la cascada de síntomas de la CI. Aislaron un "factor antiproliferativo urinario", que se sintetizaría o se activaría en el ureter distal o en la vejiga, y lo están probando como marcador clínico de CI (Keay y col., 1998a; Keay y col., 1999).

Parsons y col. (1998) propusieron un estímulo intravesical con una solución 0,4 M de KCl, de manera de comparar la capacidad de excitación del sodio y del potasio sobre los nervios sensitivos. El dolor y la aparición de los síntomas constituyen una prueba positiva. En el 75% de los pacientes con CI y en el 4% de los controles normales se encontró hipersensibilidad al potasio. La prueba fue positiva para el 25% de los pacientes con inestabilidad del detrusor y para la totalidad de los pacientes con una infección urinaria aguda (Parsons y col., 1998). No queda claro si los resultados indican una permeabilidad epitelial anormal en el subgrupo de pacien-

tes positivos o una hipersensibilidad de los nervios sensitivos. El epitelio vesical normal nunca puede ser absolutamente impermeable, y siempre hay alguna filtración, aunque sea pequeña (Hohlbrugger, 1997). Los controles sanos también pueden distinguir el KCl del cloruro de sodio, aunque no experimentan dolor severo (Roberto y col., 1997). Se espera que esta prueba pueda estratificar a los pacientes según su capacidad para responder a ciertos tratamientos (tal vez los aplicados para fortificar la capa de GAG), pero hasta el momento no se dispone de esa información (Teichman y Nielsen-Omeis, 1999). Esta prueba no es válida para el diagnóstico de CI (Chambers y col., 1999).

TRATAMIENTO

El objetivo final del tratamiento es neutralizar el factor o los factores responsables de la enfermedad. Mientras la causa sea desconocida, los tratamientos serán empíricos. **En la mayor parte de los pacientes los síntomas se pueden controlar con alguno de los tratamientos posibles, pero, más que curar la enfermedad, la evidencia indica que el tratamiento solo influye en la expresión sintomática de aquélla.** Para lograr mejores resultados terapéuticos en cada caso, el paciente y el médico deben comprender que no existe una terapia segura para la CI, ni un único tratamiento efectivo que ayude a reducir los síntomas en todos los casos. **La mayoría de los pacientes, en realidad, se benefician con algún tipo de tratamiento o con una combinación de tratamientos, y pueden mantenerse en un estado satisfactorio, pero no totalmente asintomático, caracterizado por exacerbaciones y remisiones** (Wein y Broderick, 1994).

Evaluación de los resultados del tratamiento

Aunque no sea convencional, antes de entrar de lleno en la esencia del tratamiento de la CI es pertinente dedicar una breve sección a la evaluación crítica de los resultados de los tratamientos. La CI no solo es una afección difícil de diagnosticar, sino que también resulta dificultoso determinar en ella el efecto terapéutico. **Existe una incidencia del 50% de remisión temporaria sin relación con el tratamiento, que tiene una duración de 8 meses en promedio** (Held y col., 1990). **Un resultado sorprendente del ICDB fue que hubo una mejoría inicial en los síntomas, en parte debida a una regresión a la media** (Sech y col., 1998) **y al efecto de la intervención, pero sin evidencia de cambios a largo plazo en la severidad promedio de los síntomas durante los 4 años en que se realizó el seguimiento** (Propert y col., 2000). En una afección crónica, devastadora, con sintomatología primariamente subjetiva, sin causa conocida y sin cura, los pacientes están desesperados y a menudo parecen responder a cualquier tratamiento nuevo. Suelen ser víctimas de terapeutas no convencionales con formas no probadas de tratamiento, ya sea médicas, homeopáticas o incluso quirúrgicas.

El efecto placebo influye en el resultado de cualquier tratamiento que sea considerado efectivo por el médico y el paciente, incluso la cirugía. El efecto placebo sumado a la historia natural de la enfermedad y la regresión a la media puede dar altos índices de resultados favorables, que podrían ser erróneamente atribuidos a tratamientos específicos (fig. 16-7) (Turner y col., 1994). **Lamentablemente, pocos tratamientos de la CI fueron sometidos a pruebas controladas con placebo.** No queremos decir con esto que un tratamiento que parece efectivo no lo sea, sino que es conveniente mantener un alto índice de escepticismo, incluso con respecto a tratamientos probados en ensayos controlados (Schultz y col., 1995). En muchas enfermedades se puede argumentar en contra del uso de un verdadero control con placebo en oposición a un tratamiento ortodoxo de valor aprobado o aceptado (Rothman y Michels, 1994), pero en el caso de la CI se puede utilizar perfectamente un placebo. La caprichosa historia natural de la enfermedad, la falta de progresión general en la severidad de los síntomas a lo largo del tiempo y el hecho de que no amenaza la vida significa que hay poco que perder y mucho que ganar sometiendo nuevos tratamientos al escrutinio del control con placebo. Muchos de los pacientes que se convierten en voluntarios para estos ensayos ya han pasado por terapias aceptadas (aunque generalmente no probadas). En los protocolos que emplean criterios subjetivos de evaluación se ha reconocido que es posible esperar una "mejoría" hasta en el 35% de los pacientes tratados con placebo (Benson y Epstein, 1976). El índice de remisión espontánea (aunque temporaria) en la CI es del 11 (Oravisto y Alfthan, 1976) al 50% (Held y col., 1990). Si se combina este índice con el efecto placebo, se hace difícil probar la eficacia de un tratamiento.

Finalmente, al considerar los cambios objetivos, el concepto de significado estadístico en oposición al significado clínico es primordial. Aunque rara vez lo hacen, los investigadores deberían puntualizar las diferencias entre una mejoría estadística y lo que ellos consideran una mejoría clínicamente significativa (Wein y Broderick, 1994). **Una diferencia, para ser una diferencia, debe hacer la diferencia** (cita atribuida a Gertrude Stein). Un aumento de 30 mL en la capacidad vesical puede ser estadísticamente significativo pero intrascendente desde el punto de vista clínico. Se han desarrollado métodos para localizar los síntomas de la CI y monitorear la progresión o regresión de la enfermedad, y serán muy valiosos en estudios futuros (O'Leary y col., 1997; Goin y col., 1998).

Enfoque terapéutico inicial

La hidrodistensión vesical bajo anestesia, si bien técnicamente es un tratamiento quirúrgico, constituye a menudo la primera modalidad terapéutica empleada, muchas veces como parte de la evaluación diagnóstica. Los resultados son muy variables ya que no hay métodos de distensión estándar. Frontz (1922) sugirió por primera vez la sobredistensión hidráulica de la vejiga en la CI, y Bumpus (1930) presentó las primeras series 8 años después. La simple distensión de la vejiga durante la citoscopia puede aliviar a algunos pacientes (Hald y col., 1986). Dunn y col. (1997) presentaron un

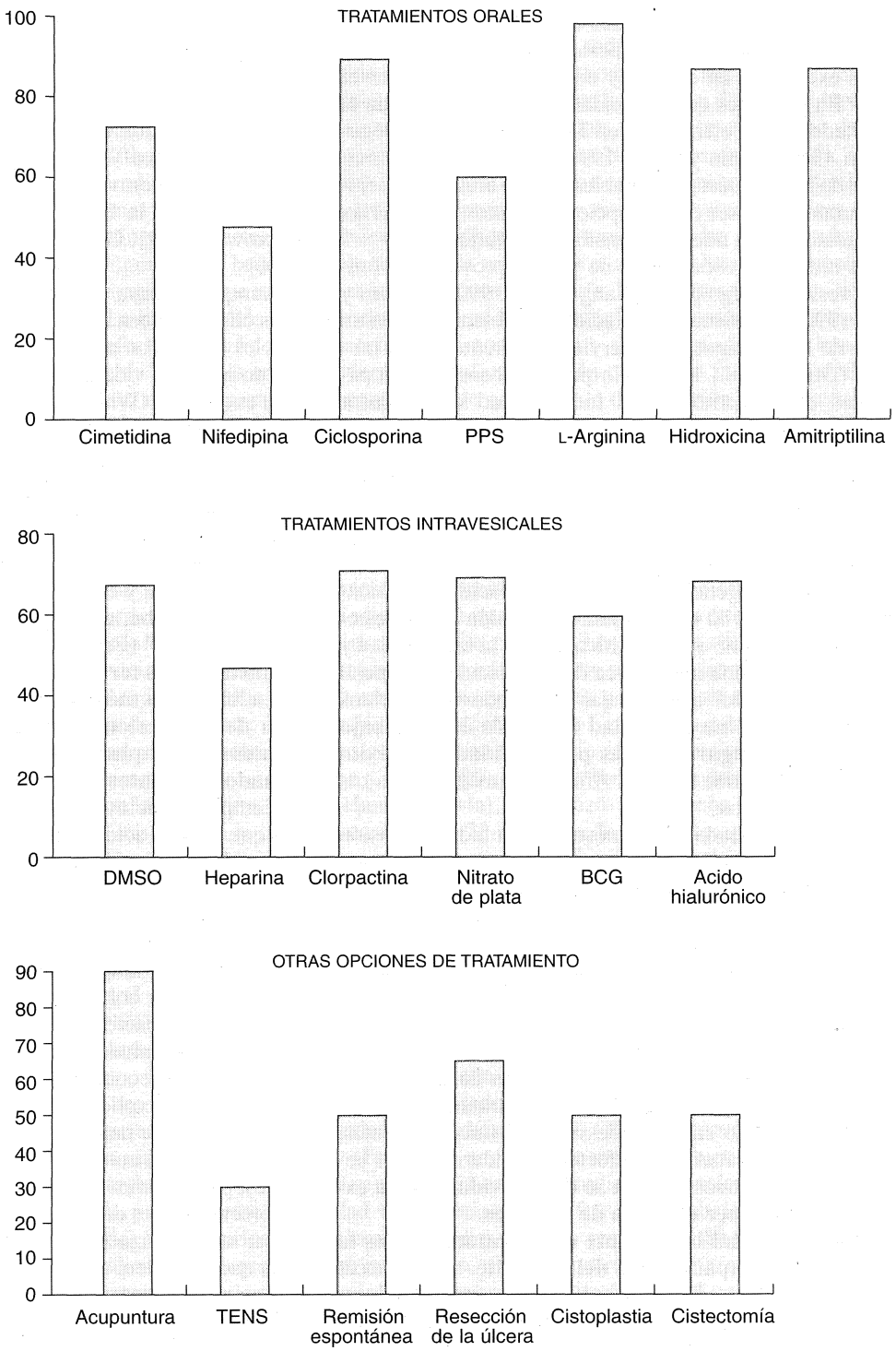


Fig. 16-7. Resultados de tratamientos según informes de estudios no controlados en las publicaciones de CI: porcentaje de pacientes que mejoraron al comienzo del tratamiento. BCG, bacilo de Calmette-Guérin; DMSO, dimetilsulfóxido; PPS, pentosanpolisulfato de sodio; TENS, estimulación eléctrica nerviosa transcutánea.

informe de 25 pacientes con distensión bajo anestesia hasta el nivel de la presión sanguínea sistólica por más de 3 horas. De ellos, 16 permanecieron asintomáticos durante un período promedio de 14 meses de seguimiento; 2 pacientes sufrieron ruptura de la vejiga. En los pacientes con CI la vejiga puede ser muy delgada, y se debe tener en cuenta y analizar con el paciente la posibilidad de perforación o ruptura (Badenoch, 1971; Hamer y col., 1992). Es probable que la distensión prolongada tenga poco o ningún beneficio sobre la distensión a corto plazo medida en minutos (Taub y Stein, 1994; McCahy y Styles, 1995).

Nuestro método consiste en realizar un examen inicial por cistoscopia (que es generalmente poco destacado), obtener lavados vesicales para citología y distender la vejiga durante 1 o 2 minutos a una presión de 80 cm H_2O. Luego se vacía la vejiga y se la vuelve a llenar para buscar glomerulaciones o ulceraciones. Se realiza una distensión hidráulica terapéutica durante 8 minutos. Si está indicada la biopsia, se la lleva a cabo después de la se-

gunda distensión. En pacientes con una capacidad vesical menor de 600 mL bajo anestesia se registraron resultados excelentes en el 26% y un resultado regular en el 29%. En pacientes con capacidad vesical más elevada el resultado fue excelente solo en 12% de los casos y regular en 43% (Hanno y Wein, 1991). Sin embargo, la mayoría de las respuestas favorables fueron breves; la mejoría durante 6 meses fue excepcional, y estos casos serían candidatos a una nueva distensión terapéutica.

La hidrodistensión aguda no parece provocar disfunción vesical a largo plazo (Kang y col., 1992; Lasanen y col., 1992). La eficacia se relaciona posiblemente con un daño de las terminaciones nerviosas aferentes de la mucosa (Dunn y col., 1977). No produce beneficio en pacientes con hiperreflexia o inestabilidad del detrusor (Taub y Stein, 1994; Mc Cahy y Styles, 1995). Más de la mitad de los varones con dolor prostático y sin bacteriuria pueden tener glomerulaciones. En este grupo se ha registrado una mejoría en los síntomas después de la hidrodistensión, lo cual indica que puede tratarse de una forma frustra de CI (Berger y col., 1998). Muchos pacientes con CI tienen urgencia sensitiva con capacidades vesicales menores de 100 mL. La hidrodistensión bajo anestesia parece permitir una estadificación de la enfermedad y darle al clínico una idea acerca de la capacidad potencial con la que tendrá que trabajar utilizando tratamientos conservadores. **Una capacidad menor de 200 mL bajo anestesia no augura buenas probabilidades de éxito con el tratamiento médico**. Afortunadamente, estos casos son muy raros.

Una vez realizado el diagnóstico, con hidrodistensión o sin ésta, se debe decidir entre comenzar un tratamiento o mantener una política conservadora de "observación expectante". Si los síntomas son tolerables para el paciente, es conveniente esperar para comenzar el tratamiento. El concepto de "tolerable" depende del paciente, pero seguramente se incluiría en esta categoría al paciente que se levanta una o dos veces por noche y debe evacuar cada 2 o 3 horas durante el día con mínimo dolor. Los pacientes educados se darán cuenta de que ningún tratamiento será perfecto, y siempre se tratará de encontrar un equilibrio entre las desventajas (inconvenientes, cronicidad del tratamiento, efectos secundarios) y los beneficios terapéuticos. **Nunca se debe olvidar que la excelencia puede ser enemiga de lo bueno.**

Un paso inicial importante en el tratamiento es la educación y capacitación del paciente. Poder sacar provecho de bases de datos en línea, programas de computación interactivos, listas de correo electrónico para personas discapacitadas, líneas telefónicas directas, videos educativos, revistas de salud y bibliotecas públicas les permite a los pacientes tomar decisiones sanas con las que puedan sentirse cómodos (McCormick, 1997). Es importante asegurarle al paciente (que a menudo ya ha visto a varios médicos y ha sido sometido a varias pruebas) de que los síntomas, aunque sean muy molestos, no son signos de una enfermedad que amenaza la vida. Saber que no son los únicos que sufren estos síntomas y que lo que les sucede es un síndrome bien descrito, reafirma a los pacientes. La Interstitial Cystitis Association de los Estados Unidos es un importante centro de información y apoyo para los pacientes y una buena fuente de ideas y fondos para investigadores y clínicos (Ratner y col., 1992).

El paciente puede llevar un registro diario de las micciones. Hay datos que indican que una evacuación en tiempos pautados y una terapia conductista pueden ser beneficiosas a corto plazo, en especial en pacientes en los que predomina la frecuencia sobre el dolor (Parsons y Koprowski, 1991, Chaiken y col., 1993; Barbalias y col., 2000).

Aunque no haya pruebas en la literatura médica, muchos clínicos creen que la reducción del estrés, el ejercicio, los baños con agua tibia y los esfuerzos por mantener un estilo de vida normal, contribuyen a la calidad de vida en general (Whitmore, 1994). La biorretroalimentación y el masaje de los tejidos blandos pueden ayudar a relajar la musculatura del piso de la pelvis (Mendelowitz y Moldwin, 1997; Meadows, 1999). Esto podría basarse en los datos que indican un nivel elevado de noradrenalina en la orina de pacientes con CI y la relación entre la degranulación de los mastocitos y el estrés (Alexacos y col., 1999; Stein y col., 1999). **No debemos olvidar que el efecto placebo, eufemísticamente llamado "bienestar recordado"** (Benson y Friedman, 1996)**, es uno de los medios más terapéuticos del médico.**

La literatura médica no es partidaria de la elaboración de restricciones alimenticias, pero muchos pacientes sienten que sus síntomas se agravan con determinados alimentos y bebidas, que deberían evitar. Casi siempre se incluye a la cafeína, el alcohol y las bebidas que pueden acidificar la orina, como el jugo de arándanos. La asociación anecdótica de la enfermedad con diversos alimentos hizo surgir diversas "dietas de CI " que tienen pocas bases objetivas y científicas. El único estudio controlado con placebo, si bien fue pequeño, no pudo demostrar ninguna relación entre la dieta y los síntomas (Fisher y col., 1993). Bade y col. (1997b) encontraron que los pacientes con CI tienen tendencia a llevar una dieta más saludable que el resto de la población, pero de todas las recomendaciones dietéticas, solo pudieron encontrar una explicación para la restricción de la cafeína. Los jugos de naranja y pomelo, ricos en potasio y citratos, tienden a aumentar el pH urinario (Wabner y Pak, 1993), pero muchos pacientes los evitan basándose en las recomendaciones de las "dietas de CI". Podría ser útil intentar la alcalinización de la orina, pero no existen estudios que lo avalen.

Lamentablemente, la educación y la autoayuda no suelen ser suficientes, y la mayoría de los pacientes requerirán de alguna o de varias de las diversas formas de tratamiento.

Tratamiento médico

Agentes históricos

Se probaron distintos tratamientos orales para la CI que luego fueron descartados. Dees (1953) informó una mejoría temporaria con corticosteroides sistémicos, pero estas drogas no demostraron ser útiles (Pool, 1967), y los riesgos de su administración crónica son considerables.

Las hormonas se han usado sin éxito (Burford y Burford, 1958; Badenoch, 1971). La vitamina E, los anticolinérgicos y los antiespasmódicos no suelen ser eficaces (Burford y Burford, 1958; Pool, 1967).

Se han administrado drogas inmunosupresoras y derivados de la cloroquina (Oravisto y Alfthan, 1976). Alrededor del 50% de los pacientes respondieron en alguna medida, pero las posibles complicaciones son significativas y no se ha generalizado el uso de ninguna de estas terapias. La ciclosporina pareció tener algún efecto beneficioso según un pequeño estudio no controlado que nunca se continuó (Forsell y col., 1996). La benzinamida, un potente antiinflamatorio con fuertes efectos analgésicos, tuvo inicialmente un excelente índice de respuesta en la CI (Walsh, 1977a), pero no se encontró respuesta en un ensayo de seguimiento controlado en los primeros 12 pacientes y la prueba fue interrumpida (Walsh, 1977b).

El nalmifeno, un antagonista opiáceo, tuvo resultados promisorios según lo publicado en un ensayo no controlado (Stone NN, 1994). Se sabe que al estimular los receptores opioideos endógenos de los mastocitos, se produce su degranulación y la liberación de histamina y otros mediadores. En la CI, esto ocurriría teóricamente como consecuencia de la liberación crónica de endorfina estimulada por el dolor. Este círculo vicioso podría interrumpirse bloqueando la estimulación endógena de la degranulación de los mastocitos propia del paciente. Lamentablemente, en un ensayo controlado con placebo, no publicado, no se comprobó la eficacia esperada.

Se hizo un ensayo no controlado con la nifedipina, antagonista de los canales del calcio (Fleischmann y col., 1991). Según lo publicado, la nifedipina inhibe las contracciones del detrusor y deprime las funciones inmunes mediadas por células. De 9 pacientes tratados durante 4 meses como mínimo, 5 mostraron una disminución del 50% en los síntomas y 33% una disminución total. En pacientes tratados por síndrome uretral se encontraron resultados similares (Fleischmann, 1994). Pero no hubo continuidad ni informes de nuevas actividades en esta área.

Se suponía que la L-arginina oral, una preparación de aminoácidos de venta libre, aumentaría las enzimas y metabolitos relacionados con el óxido nítrico en la orina de los pacientes con CI y disminuiría los síntomas (Smith SD y col., 1996; Wheeler y col., 1997), posiblemente debido a la relajación del músculo liso del aparato urinario por mediación del óxido nítrico. Estudios posteriores no revelaron ningún cambio en las concentraciones de óxido nítrico en la vejiga después del tratamiento con L-arginina, ni ninguna mejoría significativa de los síntomas (Ehren y col., 1998; Korting y col., 1999).

Antidepresivos tricíclicos

La amitriptilina se convirtió en un elemento básico en el tratamiento oral de la CI. Los tricíclicos tienen al menos tres acciones farmacológicas principales en distintos grados: 1) ejercen acciones anticolinérgicas centrales y periféricas en algunos sitios, pero no en todos, 2) bloquean el sistema de transporte activo en las terminaciones nerviosas presinápticas responsables de la recaptación de los neurotransmisores serotonina y noradrenalina liberados y 3) son sedantes, posiblemente por acción central pero tal vez también por sus propiedades antihistamínicas. La amitriptilina es uno de los antidepresivos tricíclicos más potentes en cuanto al bloqueo de los receptores histaminérgicos H_1 (Baldessarini, 1985). También hay evidencias de que estos fármacos desensibilizan a los α_2-receptores en las neuronas noradrenérgicas centrales. Paradójicamente, también se ha demostrado que bloquean a los receptores α-adrenérgicos y a los receptores serotonínicos. En teoría, los agentes tricíclicos tienen acciones que podrían estimular predominantemente a los receptores β-adrenérgicos en la musculatura lisa del cuerpo vesical, una acción que luego facilitaría el almacenamiento de orina por la disminución de la excitabilidad del músculo liso en esa zona (Barrett y Wein, 1987).

Hanno y Wein (1987) registraron por primera vez una respuesta terapéutica en la CI al observar que uno de sus pacientes que además estaba bajo tratamiento antidepresivo, respondía favorablemente a la amitriptilina. Al año siguiente apareció un informe similar acerca de la respuesta al clorhidrato de desipramina (Renshaw, 1988). Se pensó que una droga utilizada con éxito en dosis relativamente bajas para muchos tipos de síndromes de dolor crónico y que además tiene propiedades anticolinérgicas, β-adrenérgicas y sedantes y una fuerte acción antihistamínica sería ideal para la CI. El primer ensayo terapéutico con la amitriptilina dio resultados promisorios (Hanno y col., 1989). En un estudio de seguimiento posterior (Hanno, 1994a), se realizó una prueba terapéutica con una dosis de 25 mg antes de acostarse, que se incrementó gradualmente hasta 75 mg por día durante 2 semanas. De 45 pacientes, 28 pudieron tolerar el tratamiento al menos durante 3 semanas. Entre los 28 pacientes que completaron la prueba, hubo remisión total de los síntomas en 18 durante un período promedio de 14,4 meses, 5 la interrumpieron por los efectos colaterales y 5 no mostraron mejoría clínica. Los beneficios se advirtieron a las 4 semanas. En todos los pacientes, la hidrodistensión y el tratamiento con dimetilsulfóxido (DMSO) intravesical habían fracasado. El efecto secundario principal fue la sedación. Kirkemo y col. (1990) trataron a 30 pacientes y obtuvieron un índice de mejoría subjetiva del 90% a las 8 semanas. En ambos estudios, los pacientes con capacidad vesical mayor de 450 a 600 mL bajo anestesia parecieron tener los mejores resultados. Según otro estudio no controlado, sobre 11 pacientes con frecuencia urinaria y dolor pélvico se logró un éxito en 9 pacientes, 5 de los cuales tuvieron una resolución total de los síntomas y 4 un alivio importante (Pranikoff y Constantino, 1995). Dos pacientes no pudieron tolerar la medicación.

La amitriptilina tiene un efecto analgésico probado, con una dosis media deseable de 75 mg en un rango de 25 a 150 mg por día. Este rango es menor que el de la dosis tradicional de 150 a 300 mg para el tratamiento de la depresión; la velocidad de comienzo del efecto es mucho más rápida (1 a 7 días) que en la depresión, y el efecto analgésico es distinto del efecto sobre el estado de ánimo (McQuay, 1997). Los antidepresivos tricíclicos están contraindicados en pacientes con síndrome de QT largo, con alguna enfermedad importante del sistema de con-

ducción (bloqueo bifascicular o trifascicular), después de un infarto de miocardio reciente (dentro de los 6 meses), con angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, contracciones ventriculares prematuras frecuentes, o antecedentes de arritmias ventriculares sostenidas. Deben usarse con precaución en pacientes que tienen hipotensión ortostática (Low y Dotson, 1998).

Antihistamínicos

El uso de los antihistamínicos se remonta a fines de la década de 1950 y es el resultado de los trabajos de Simmons (1961), quien postuló que la liberación local de histamina podría causar o acompañar el desarrollo de la CI. En su informe sobre 6 pacientes tratados con piribenzamina, solo la mitad tuvo algún tipo de respuesta. Lo notable de este tratamiento es que fue concebido de manera lógica. **Theoharides y su grupo (1994) encabezaron la investigación de los mastocitos en este campo y fueron los principales impulsores de la terapia antihistamínica.** Utilizaron la hidroxicina, un derivado de la piperazina, antagonista de los receptores H_1, que es capaz de bloquear la activación neuronal de los mastocitos (Minogiannis y col., 1998). En 40 pacientes tratados con 25 mg antes de acostarse, dosis que se incrementó gradualmente durante 2 semanas (en los casos en que la sedación no constituyó un problema) hasta 50 mg por la noche y 25 mg por la mañana, todos los síntomas evaluados mejoraron en un 30%. Solo 3 pacientes no tuvieron ninguna respuesta. Este estudio no fue controlado con placebo ni con doble ciego, y las respuestas se evaluaron en forma subjetiva, al igual que en muchos otros informes sobre drogas en CI. Un estudio posterior sugirió una mayor eficacia en pacientes con alergias documentadas o evidencia de activación de mastocitos en la vejiga (Theoharides y Sant, 1997). No está claro por qué un antagonista H_2 sería efectivo, pero según algunos estudios no controlados hubo mejoría de los síntomas con cimetidina, 600 mg por día en dosis divididas, en dos tercios de los pacientes (Seshadri y col., 1994; Lewi, 1996).

Pentosanpolisulfato de sodio

Parsons sugirió que un defecto en la barrera de permeabilidad epitelial, la capa de GAG, podría contribuir a la patogenia de la CI. Sobre esta base, se intentó corregirlo con pentosanpolisulfato de sodio (PPS), un polisacárido sintético sulfatado análogo a la heparina disponible en forma oral, 3 a 6% del cual se excreta con la orina (Barrington y Stephenson, 1997). Se vende bajo el nombre comercial Elmiron®. Los estudios fueron contradictorios.

Fritjofsson y col. (1987) trataron a 87 pacientes en un ensayo abierto multicéntrico en Suecia y Finlandia. El volumen vesical con anestesia y sin ésta no varió. En 35% de los casos hubo una supresión total del dolor y en 23% un alivio parcial. La polaquiuria diurna disminuyó de 16,5 a 13 y la nicturia se redujo de 4,5 a 3,5. Los volúmenes evacuados promedio aumentaron casi en 15 mL en el grupo no ulcerativo. Holm-Bentzen y col. (1987b) estudiaron 115 pacientes en un ensayo de doble ciego controlado con placebo. Al cabo de 4 meses no hubo cambios en los síntomas, en los parámetros urodinámicos, en el aspecto citoscópico y en el recuento de mastocitos. La capacidad vesical bajo anestesia aumentó significativamente en el grupo con mastocitosis, pero esto no tuvo relación con los síntomas o con la capacidad sin anestesia.

Parsons y col. (1983) tuvieron una experiencia inicial más alentadora, y luego se publicaron los resultados de dos ensayos multicéntricos controlados con placebo en los Estados Unidos (Mulholland y col., 1990; Parsons y col., 1993). En el primero, se registró una mejoría general de más del 25 en 28% de los pacientes tratados con PPS frente al 13% en el grupo placebo. En el segundo, la mejoría fue de 32% con el fármaco y del 16% con placebo. El volumen promedio evacuado con PPS aumentó en 20 mL. No se documentaron otros datos objetivos de mejoría.

La experiencia a largo plazo con PPS muestra una eficacia en un subgrupo de pacientes que podrían representar menos del 30% de los diagnosticados inicialmente (Jepsen y col., 1998). La taquifilaxia parece ser poco frecuente entre los que respondieron. Los efectos adversos con PPS se presentaron en menos del 4% de los pacientes con dosis de 100 mg tres veces al día (Hanno, 1997) e incluyeron alopecia reversible, diarrea, náuseas y eritema. En casos raros se registraron trastornos hemorrágicos (Rice y col., 1998). **Para comprobar una mejoría en los síntomas se requiere un tratamiento de prueba de 3 a 6 meses.** Se están realizando estudios para determinar la dosis óptima. En un ensayo reducido, la administración intravesical de PPS fue eficaz (Bade y col., 1997a). La PPS puede ser útil en el manejo de la cistitis por radiación (Parsons, 1986; Hampson y Woodhouse, 1994).

Analgésicos

En una afección dolorosa crónica como la CI, el uso apropiado de medicación analgésica a largo plazo es parte integral del tratamiento. La mayoría de los pacientes mejoran notablemente con las medicaciones clásicas para los síndromes de dolor neuropático crónico, como antidepresivos, anticonvulsivantes y opioides (Wesselmann y col., 1997). Muchos analgésicos no opioides como el acetaminofeno y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) e incluso los antiespasmódicos (Rummans, 1994) forman parte del tratamiento junto con los medicamentos específicos de la enfermedad. La introducción de los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 podría permitir un tratamiento antiinflamatorio y analgésico más seguro a largo plazo (Mitchell y Warner, 1999), pero no más eficaz que los AINE habituales para el dolor crónico. **A diferencia de los opioides, con el aumento de la dosis, el efecto analgésico máximo de los AINE como el acetaminofeno, la aspirina y otros tiene un techo** (Drugs for Pain, 1998). La gabapentina, introducida en 1994 como anticonvulsivante, ha sido eficaz en neuropatías dolorosas del tipo de la neuropatía diabética (Backonja y col., 1998) y la neuralgia posherpética (Rowbotham y col., 1998). No existen informes de estudios en CI.

Siendo inciertos los resultados de la cirugía mayor, también se puede considerar el uso de opioides para el tratamiento prolongado en los casos poco comunes en los casos raros en los que todas las formas de tratamiento conservador a lo largo de los años hayan fracasado. Es raro que los opiáceos sean el analgésico de elección en situaciones de dolor crónico, pero deben tenerse en cuenta cuando fracasen los analgésicos menos potentes (Portenoy y col., 1997; Bennett, 1999). Es una decisión difícil que debe ser analizada y discutida por el paciente y el urólogo, con la participación de un especialista en dolor**. Un solo especialista tendrá la responsabilidad de tratar el dolor y todas las prescripciones de medicamentos** (Brookoff, 1997). Los opioides son efectivos en la mayoría de las formas de dolor moderado y severo, y no tienen un "efecto techo" salvo lo que se derive de los efectos adversos. Los efectos secundarios más comunes son sedación, nauseas, confusión leve y prurito. Suelen ser transitorios y de fácil manejo. Es raro que produzcan depresión respiratoria si se usan según la prescripción. Es frecuente la constipación, y la administración de laxantes suaves es generalmente necesaria. El principal impedimento para la prescripción a largo plazo de estas drogas en el tratamiento del dolor no maligno es el temor a la adicción. Los estudios sugieren que el riesgo es bajo (Gourlay, 1994). Son preferibles las formulaciones narcóticas de acción prolongada que alcanzan niveles estables de la droga durante varias horas.

Los pacientes con dolor crónico suelen recibir dosis inadecuadas de medicación analgésica de acción breve, y entran en ciclos de alivio a corto plazo, ansiedad y dolor. Esto lleva a una conducta de constantes consultas médicas y búsqueda de fármacos que los médicos pueden confundir con adicción a drogas. **La dependencia física a los opioides resulta inevitable, pero es rara la adicción física, o sea, una conducta crónica caracterizada por el uso compulsivo de una sustancia que produce un daño físico, psicológico o social al que la consume, y que no puede dejar de hacerlo a pesar de eso.** El tratamiento crónico con opioides puede ser considerado como última instancia en determinados pacientes. Se debe administrar únicamente en el marco de una clínica del dolor, y debe ser reevaluado con frecuencia por el médico y el paciente (Portenoy y Foley, 1986).

Terapia intravesical

El lavado intravesical con alguno de los diversos preparados sigue siendo el soporte principal del tratamiento de la CI. La terapia intravesical más antigua es quizás el ***nitrato de plata.*** El uso del nitrato de plata se atribuye a Mercier, quien en 1855 informó que se habían obtenido excelentes resultados con la instilación vesical en pacientes que sufrían síntomas compatibles con CI (Pool y Rives, 1944). Dodson (1926) fue partidario del uso de soluciones de nitrato de plata en concentraciones crecientes como tratamiento de elección de la CI. Pool y Rives (1944) presentaron un informe acerca de 74 pacientes portadores de CI tratados con nitrato de plata intravesical. El tratamiento se realiza de la siguiente manera:

Se inserta un catéter uretral y se vacía el contenido de la vejiga. Luego se irriga la vejiga con una solución saturada de ácido bórico, se instilan en su interior 30 a 60 mL de una solución 1:5.000 de nitrato de plata que se deja durante 3 a 4 minutos, siempre que no cause una irritación intolerable. Al cabo de este tiempo, se permite que la solución fluya a través del catéter, que después se retira. El paciente suele experimentar algún grado de disuria y de irritabilidad vesical durante 2 o 3 horas. Los tratamientos se repiten día por medio. En los siguientes tratamientos se aumenta la concentración de la solución de nitrato de plata a 1:2500, 1:1000, 1:750; 1:500; 1:400; 1:200 y por último 1:100. Si en algún momento la reacción es muy severa, la concentración se aumenta más lentamente.

Los tratamientos iniciales se hacen con el paciente bajo anestesia general, y los sucesivos, en forma ambulatoria. El reflujo ureteral sería una contraindicación, y demás está decir que la biopsia vesical antes de la instilación está contraindicada por el peligro de extravasación. Treinta y tres años después, Pool (1967) expresó que aún consideraba que éste era el método de tratamiento más eficaz, e informó excelentes resultados en el 70% de los pacientes con una respuesta promedio de 7,6 meses. Burford y Burford (1958) comunicaron un índice de curación del 14% y una mejoría del 79%. DeJuana y Everett (1977) tuvieron un índice de respuesta del 50% en 102 pacientes.

O'Conor (1955) informó el uso intravesical de ***clorpactina WCS-90*** (oxicloroseno sódico). Clorpactina es el término genérico de compuestos químicos relacionados, altamente reactivos, que contienen un derivado modificado del ácido hipocloroso en base buffer. Su actividad depende de la liberación de ácido hipocloroso que tiene efectos oxidantes, propiedades humidificantes y penetrantes y detergencia. Wishard y col. (1957) trataron a 20 pacientes con lavados vesicales suaves de clorpactina al 0,2% durante 3 a 5 minutos sin anestesia; 14 registraron una mejoría subjetiva. Murnaghan y col. (1970) comprobaron mejoría en 14 de 17 pacientes durante un promedio de 2 años, pero 10 necesitaron nuevo tratamiento durante este período. Casi siempre los tratamientos se realizan según la descripción de Messing y Stamey (1978), utilizando una solución al 0,4% administrada a una presión de 10 cm H_2O bajo anestesia. Se pueden hacer instilaciones múltiples con diferencias de un mes después de las dos primeras esperando una respuesta terapéutica. El índice de éxito de este procedimiento fue de 72%, con un período de respuesta promedio de 6 meses. LaRock y Sant (1995) registraron una mejoría significativa del 50 al 55% dentro de las 4 a 6 semanas de tratamiento. La recomendación de considerar el reflujo vesicoureteral como una contraindicación para este procedimiento surgió a partir de un caso de fibrosis ureteral que complicó el tratamiento (Messing y Freiha, 1979). Nuestro método de instilación de clorpactina es el siguiente:

Se realiza un cistograma para excluir reflujo. Se distiende la vejiga bajo anestesia durante 2 minutos a una presión de 60 a 80 cm H_2O y luego se evacua. Se cubre el perineo con una toalla humedecida. Se instila una solución fresca de clorpactina al 0,4% (4 g en 1.000 mL de

agua esterilizada) por drenaje gravitacional (el catéter de Foley se mantiene 10 cm por encima del nivel de la vejiga) en alícuotas de 150 a 200 mL; se deja durante 2 a 3 minutos y luego se drena por gravedad. Se continúa hasta utilizar los 1.000 mL de solución. Luego se irriga la vejiga y el introito con solución salina normal y se retira el catéter.

La instilación intravesical de ***DMSO*** es el eje del tratamiento de la CI (Sant, 1987). El DMSO es un producto de la industria de la pulpa de la madera, y un derivado de la lignina. Tiene propiedades solventes excepcionales y puede mezclarse libremente con agua, lípidos y agentes orgánicos. Entre sus propiedades farmacológicas se hallan penetración de membranas, aumento de la absorción de drogas, acción antiinflamatoria y analgésica, disolución del colágeno, relajación muscular y liberación de histamina por los mastocitos. Los efectos in vitro sobre el funcionamiento vesical se contradicen con sus efectos positivos in vivo (Freedman y col., 1989), en donde no se ha demostrado la liberación de histamina después del tratamiento (Stout y col., 1995). Se ha sugerido que, en realidad, el DMSO desensibiliza las vías nociceptivas en el tracto urinario inferior (Birder y col., 1997). Las pruebas del DMSO para el tratamiento de enfermedades humanas comenzaron en la década de 1960 en las zonas inflamadas del músculo esquelético y de la manifestación cutánea de la esclerodermia.

La difusión del uso del DMSO intravesical en la CI se debe a Stewart y col. (1968). A mediados de la década de 1960, lo aplicaron en la piel, sobre la zona suprapúbica, en un grupo de pacientes refractarios a los tratamientos convencionales. Los resultados fueron malos. La instilación intravesical de 50 mL de una solución al 50% por 15 minutos a través de un catéter, repetida a intervalos de 2 a 4 semanas mostró efectos positivos en 6 de 8 pacientes, las cuales duraron de 2 a 12 meses. La falta de efectos secundarios –salvo el aliento a ajo– y la posibilidad de administrarlo sin necesidad de internación marcaron un progreso con respecto a los tratamientos anteriores. Más adelante, nuevos informes de este grupo confirmaron la seguridad y eficacia y el logro de intervalos asintomáticos de 1 a 3 meses en el 73% de los pacientes (Stewart y col., 1971, 1972; Stewart y Shirley, 1976; Shirley y col., 1978). Ek y col. (1978) informaron un porcentaje de éxito del 70%, pero en la mayoría de los pacientes fue necesario repetir el tratamiento o realizar otro tipo de terapia posterior.

Las series prospectivas de Fowler (1981) y Barker y col. (1987) revelaron porcentajes de éxito sintomático de más del 80%, aunque hubo recaídas. Fowler comprobó solo mejoría mínima en la capacidad vesical funcional, y atribuyó el efecto beneficioso del DMSO a un efecto directo sobre los nervios sensitivos de la vejiga. Perez-Marrero y col. (1988) compararon DMSO con solución salina. Obtuvieron una mejoría objetiva del 93% y una mejoría subjetiva del 53% con DMSO, frente al 35 y al 18%, respectivamente, con solución salina. Los pacientes con inestabilidad vesical no responden (Emerson y Feltis, 1986). Con la posibilidad de autoadministración (Biggers, 1986), falta de efectos secundarios y resultados sintomáticos confiables, el DMSO merece su lugar como uno de los tratamientos de primera línea para esta afección difícil y muchas veces frustrante.

Se ha demostrado que los GAG exógenos proporcionan una barrera a la permeabilidad epitelial en la vejiga en los casos en que el epitelio ha sido dañado por protamina (Nickel y col., 1998). La ***heparina***, que puede imitar la actividad de la capa de mucopolisacáridos propia de la vejiga (Hanno y col., 1978), tiene un efecto antiinflamatorio y una acción inhibidora de la proliferación de fibroblastos, angiogénesis y proliferación de células del músculo liso. Por sus efectos múltiples, se ha investigado y especulado acerca de la posibilidad de utilizar la heparina con otros fines terapéuticos además de la anticoagulación (Lane y Adams, 1993). Weaver y col. (1963) publicaron por primera vez un informe sobre el empleo intravesical de heparina para el tratamiento de la CI. Con la administración intravesical no existe virtualmente absorción sistémica, incluso en una vejiga inflamada (Caulfield y col., 1995). Según algunos estudios no controlados, la administración subcutánea podría tener algún beneficio (Lose y col., 1983; Lose y col., 1985), pero debido al riesgo obvio de anticoagulación y de osteoporosis, no se realizaron pruebas posteriores ni se generalizó su uso. Hay informes de buenos resultados con la administración intravesical de 10.000 UI en agua esterilizada, sola o en combinación con DMSO a intervalos variables (Perez-Marrero y col., 1993; Parsons y col., 1994a). Más recientemente, Parsons (2000) propuso dosis intravesicales diarias de 40.000 UI de heparina en 20 mL de agua esteril, que el paciente puede autoadministrarse, mantenidas durante 30 a 60 minutos. Se puede esperar una "mejoría razonable de los síntomas" entre los 6 meses y los 2 años de comenzado el tratamiento.

La administración intravesical de **PPS**, otro GAG análogo, en dosis de 300 mg dos veces por semana en 50 mL de solución salina normal, demostró algún beneficio en un pequeño ensayo (Bade y col., 1997a). También se utilizó intravesicalmente el **ácido hialurónico**, un GAG no sulfatado. El porcentaje de respuestas a las pruebas con 40 mg disueltos en 40 mL de solución salina normal administrados semanalmente durante 4 a 6 semanas, y luego en forma mensual, varió desde el 71 (Morales y col., 1996 a) al 30% (Porru y col., 1997).

En pruebas piloto se usaron la doxorrubicina (Khanna y Loose, 1990) y el cromolín sódico, un estabilizador de los mastocitos (Kennelly y Konnak, 1995), con los resultados típicamente promisorios que es de esperar en este tipo de estudios. Faltan estudios de seguimiento a largo plazo, y estas drogas no forman parte de la farmacopea intravesical.

Zeidman y col. (1994) publicaron por primera vez el uso del **bacilo de Calmette-Guérin (BCG)** en la CI. Más adelante, en un estudio prospectivo aleatorizado doble ciego controlado con placebo en 30 pacientes tratados semanalmente durante 6 semanas, y observados durante un promedio de 8 meses, se encontró un porcentaje de respuesta del 60%, comparado con un 27% con placebo (Peters y col., 1997). Sorprendentemente, el BCG fue tolerado tan bien como el placebo. Más notable aún es que en 8 de 9 pacientes que respondieron al BCG la respuesta continuó siendo excelente para todos los pará-

metros medidos en 27 meses de seguimiento (Peters y col., 1998). No queda claro cómo el BCG logró este resultado, pero se han señalado mecanismos inmunológicos y antiinflamatorios (Peters y col., 1999). Un pequeño estudio sueco no pudo demostrar la eficacia del BCG (Haghsheno y col., 2000; Peeker y col., 2000). Actualmente se está realizando un gran estudio multinacional fase 3.

El foco de las investigaciones sigue estando en los esfuerzos por llevar nuevas terapias directamente a la vejiga. La **oxibutinina** ha demostrado eficacia en estudios preliminares administrada en forma intravesical en dosis de 10 mg disueltos en solución salina (Barbalias y col., 2000, Bade y col., 2000). La administración de drogas electromotoras, el transporte activo de drogas ionizadas mediante la aplicación de corriente eléctrica, usando lidocaína y dexametasona, ha tenido un porcentaje de éxito del 25% hasta 6 meses después de la instilación (Rosamilia y col., 1997). Un ensayo similar con el empleo de instilaciones repetidas tuvo índices de éxito del 60% y una duración promedio de 6,6 meses (Riedl y col., 1998). La **capsaicina**, el principal ingrediente en el chile o ají picante del género *Capsicum* (pimienta de Cayena), es una neurotoxina específica que desensibiliza a las neuronas aferentes de las fibras C. La **resiniferatoxina**, un análogo ultrapotente de la capsaicina tiene efectos similares pero no provoca el dolor agudo y la irritación asociados con la aplicación de la capsaicina. Ambos compuestos han sido probados en administración intravesical para el alivio de la inestabilidad y la hiperreflexia vesicales (Chancellor y de Groat, 1999). Los ensayos clínicos del uso de estos compuestos para el dolor y la urgencia/polaquiuria vesicales podrían mostrar una nueva modalidad de tratamiento viable en el futuro, pero aún no hay datos sobre su eficacia en la CI (Lazzeri y col., 1996, 2000; Cruz y col., 1997).

Estimulación nerviosa

La evidencia creciente de un origen neurogénico en la CI y en el síndrome de dolor pélvico, urgencia/polaquiuria, hace que sea razonable pensar en opciones terapéuticas que actúen sobre el sistema nervioso. La asociación entre la disfunción del piso de la pelvis y el síndrome de dolor pélvico apoyan este enfoque (Zermann y col., 1999).

La derivación del dolor por ***estimulación nerviosa eléctrica transcutánea*** (TENS) es un procedimiento de rutina en diversas afecciones dolorosas (Fall, 1987). Fall fue el primero en utilizar la estimulación eléctrica en la CI, e informó acerca de 14 mujeres tratadas con éxito mediante estimulación intravaginal a largo plazo o TENS (Fall y col., 1980). Más adelante, McGuire y col. (1983) observaron mejoría en 5 de 6 pacientes tratados con TENS.

El objetivo primario de la aplicación de la estimulación nerviosa eléctrica periférica en la CI es atenuar el dolor estimulando las fibras mielínicas aferentes para activar circuitos inhibidores segmentarios. Como efecto secundario, se puede reducir la frecuencia urinaria. En la revisión del tema más completa hasta el presente, se trataron con TENS suprapúbica 33 pacientes afectados de CI ulcerativa y 27 pacientes de CI no ulcerativa (Fall y Lindstrom, 1994). Se colocaron electrodos a 10 a 15 cm de distancia inmediatamente por encima de la sínfisis pubiana. Se utilizó TENS de alta o de baja frecuencia (2 a 50 Hz). En los casos en que no hubo efectos con alta frecuencia después de un mes, se usó baja frecuencia. Se prescribieron entre 30 y 120 minutos de TENS diarios. El dolor mejoró más que la polaquiuria. El porcentaje de buenos resultados o remisiones en los pacientes con CI no ulcerativa fue del 26%, y en los pacientes con CI ulcerativa, del 54%. Los autores advierten que la experiencia se basó en estudios abiertos, que reunieron proporcionalmente a pocos pacientes, y se sabe que la estimulación periférica del dolor tiene un importante efecto placebo.

La ***acupuntura*** se utilizó para tratar la polaquiuria, la urgencia y la disuria (Chang, 1988). De 26 pacientes tratados en el punto 6 de Bazo, 22 tuvieron mejoría clínica sintomática. En un estudio con acupuntura y TENS en CI los efectos de ambas fueron limitados (Geirsson y col., 1993). El bloqueo epidural lumbar produjo un alivio del dolor solo a corto plazo (15 días en promedio) en la CI (Irwin y col., 1993).

Se ha explorado la estimulación directa del nervio sacro en el tratamiento de la CI y de la urgencia/polaquiuria. El uso de esta técnica denominada *neuromodulación* en urología fue desarrollado a través de las investigaciones de Schmidt (1993). El método que se utiliza en la actualidad consiste en realizar una estimulación de prueba, más frecuentemente en S3, con un electrodo percutáneo temporario durante 3 a 4 días para conseguir la eficacia. Se inserta un electrodo dentro del foramen y se conecta a un generador de pulsos externo (Medtronic Inc., Minneapolis, Minn). Si la prueba tiene éxito, se puede considerar la implantación de una prótesis neural permanente en el paciente. La neuromodulación ha sido efectiva en el tratamiento de la incontinencia urinaria de urgencia refractaria (Schmidt y col., 1999). Los estudios sobre el potencial terapéutico en la CI están aún en sus comienzos (Van Kerrebroeck, 1999). Chai y col. (2000b) informaron acerca del éxito temprano de la prueba de estimulación en 6 pacientes afectados de CI con normalización de la actividad del factor de crecimiento simil HB-EGF y del factor antiproliferativo.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de la CI es una opción después del fracaso de todas las pruebas de tratamiento conservador. Nunca estará de más destacar este punto. La CI puede causar una morbilidad significativa, pero es un proceso no maligno que tiene un porcentaje de remisión espontánea temporaria del 50% (Held y col., 1990) y no provoca mortalidad en forma directa. Las muertes son autoinfligidas o como consecuencia de complicaciones del tratamiento. Aquí adquiere mayor relevancia el principio de "primum non nocere": el tratamiento no debe ser peor que el proceso de la enfermedad (Siegel y col., 1990). La cirugía se reservará para los pacientes motivados y bien informados que estén dentro de la categoría de enfermedad extremadamente severa y sin

respuesta a ningún tratamiento, un grupo que no supera el 10% de los casos (Irwin y Galloway, 1994; Parsons, 2000).

Se han utilizado muchos enfoques quirúrgicos en la CI, y conviene mencionar algunos de ellos, solo para brindar una perspectiva histórica. La simpatectomía y las inyecciones intraespinales de alcohol fueron utilizadas con el objeto de tratar el dolor pelviano (Greenhill, 1947). La neurotomía sacra diferencial se llevó a cabo en 3 pacientes con buenos resultados (Meirowsky, 1969), pero, como la mayoría de los procedimientos de denervación, nunca tuvo difusión a causa de los malos resultados posteriores. La infiltración transvesical de los plexos pélvicos con fenol se realizó en 5 pacientes con CI y en todos fracasó (Blackford y col., 1984). Tiene un porcentaje de complicaciones significativo del 17% (McInerney y col., 1991), y en la actualidad se usa muy raramente para afecciones de urgencia sensitiva o hiperreflexia del detrusor. Hay algunos informes sobre cistólisis, que se remontan a Richner en 1929 (Bourque, 1951). El grupo de Worth refirió algunos beneficios a corto plazo y resultados impredecibles a largo plazo (Worth y Turner-Warwick, 1973; Worth, 1982). Freiha y Stamey (1979) lo utilizaron en 6 pacientes, con buenos resultados en 4 de ellos. Albers y Geyer (1988) realizaron un informe de seguimiento a largo plazo en 11 pacientes de los cuales solo uno tuvo éxito. **El procedimiento de denervación se acompaña de un porcentaje muy alto de fracaso tardío, y no se justifica en la CI** (Walsh, 1985; Stone AR, 1991).

La resección transuretral de la úlcera de Hunner, según el informe inicial de Kerr (1971), puede proporcionar un alivio sintomático. Fall (1985) resecó lesiones ulceradas en 30 pacientes, con desaparición inicial del dolor en todos los casos y una disminución de la frecuencia urinaria en 21. **Con el láser de neodimio:itrio-aluminio-granate (Nd:YAG) se obtuvieron resultados similares** (Shanberg y col., 1985; Shanberg, 1989). Se debe tener suma precaución con el empleo del láser en la vejiga, ya que la pared vesical en la CI es muy delgada y existe el peligro de atravesarla y dañar al intestino. **No parece haber ninguna justificación en la literatura médica para el uso del láser en el tratamiento de áreas de glomerulaciones o en formas no ulcerativas de la enfermedad** (Shanberg y Malloy, 1997).

La cistectomía supratrigonal y la formación de una anastomosis enterovesical con segmentos intestinales fue un procedimiento quirúrgico difundido para la CI intratable. Se reseca la vejiga enferma en su totalidad y se deja solo un repliegue de 1 cm alrededor del trígono, al cual se anastomosa el segmento intestinal (Worth y Turner-Warwick, 1972; Irwin y Galloway, 1994). Aunque no siempre está claro en la literatura qué porción de la vejiga se ha resecado, los resultados de los informes de este procedimiento en la CI han sido contradictorios en el mejor de los casos. Badenoch (1971) operó a 9 pacientes, de los cuales 4 empeoraron notablemente y 3 requirieron una derivación urinaria posterior. Flood y col. (1995) revisaron 122 procedimientos de ampliación, 21 de los cuales se hicieron para tratar la CI. Los pacientes con CI obtuvieron los peores resultados; solo en 10 pacientes se registraron resultados "excelentes". Wallack y col. (1975) computaron 2 éxitos; Seddon y col. (1977) informaron un resultado favorable en 7 de 9 pacientes; y Freiha y col. (1980) terminaron haciendo una derivación urinaria formal en 2 de 6 pacientes tratados con cecocistoplastia de ampliación. Weiss y col. (1984) tuvieron éxito en 3 de 7 pacientes tratados con sigmoidocistoplastia. Lunghi y col. (1984) no obtuvieron ningún resultado excelente en 2 pacientes con CI. Webster y Maggio (1989) revisaron sus datos en 19 pacientes, y concluyeron que la cistoplastia de sustitución debe indicarse solo en los casos con una capacidad vesical menor de 350 mL bajo anestesia. Hughes y col. (1995) disminuyeron este umbral a menos de 250 mL.

Las series recientes sobre cistectomía subtotal con ampliación fueron algo más positivas. Peeker y col. (1998) lograron buenos resultados en 10 pacientes con CI ulcerativa, pero malos resultados en los 3 pacientes con CI no ulcerativa operados. Decidieron dejar de realizar el procedimiento en el segundo grupo. Linn y col. (1998) tuvieron éxito en 20 de 23 pacientes (solo 2 con CI ulcerativa) tratados con cistectomía subtotal y sustitución vesical ortotópica con reservorio ileocecal. Recomiendan una cistectomía supratrigonal. En una serie española se informó un éxito en 13 de 17 procedimientos con un tiempo de seguimiento promedio de 94 meses (Rodríguez Villamil y col., 1999). El grupo de la University of Alabama informó un éxito a largo plazo en 1 de 4 pacientes con neovejigas ortotópicas y en 1 de 3 con cistoplastia de ampliación (Lloyd, 1999).

No todos los pacientes logran un vaciamiento espontáneo de la vejiga después de una cistoplastia de sustitución. En pacientes tratados por reducción de la capacidad vesical debida a cistitis tuberculosa, la necesidad de cateterización intermitente no obviaría un resultado favorable. Sin embargo, esto sería extremadamente doloroso para un paciente con CI. Nurse y col. (1991) dieron un paso adelante al recomendar la biopsia trigonal antes de realizar la cistoplastia de sustitución. Si el trígono está "afectado" por la CI, se recomienda la derivación o la cistouretrectomía total. Pero no queda claro cómo se realiza la determinación histológica, ya que en la CI no existen datos histológicos patognomónicos y no suele ser un proceso localizado. Nielsen y col. (1990) describieron a 8 mujeres tratadas con cistoplastia de sustitución. En 6 pacientes fracasó y no hubo diferencias entre éstas y las 2 pacientes curadas en los resultados de las biopsias posoperatorias del trígono en cuanto a la magnitud de la fibrosis, el grado de cambios degenerativos en el músculo y la densidad de los mastocitos.

Ha habido controversias acerca de si el proceso de CI puede presentarse en un segmento de intestino transpuesto (McGuire y col., 1973; Kisman y col., 1991; Singh y Thomas, 1996), o incluso en el uréter (Smith GL y Christmas, 1996). Esto no solo sería una contraindicación relativa para el procedimiento, sino que también daría prueba de la existencia de una sustancia en la orina relacionada con la patogenia. En una elegante publicación, MacDermott y col. (1990) presentaron evidencia de que la inflamación y la fibrosis son reacciones habituales del intestino al contacto con la orina, y de que

los datos patológicos por sí mismos no son concluyentes de la diseminación de la CI en estos pacientes. Pero la cuestión aún no está resuelta.

La cistoplastia de ampliación tiene muchas complicaciones potenciales, desde la rara incidencia de neoplasia vesical (Golomb y col., 1989) hasta la más frecuente obstrucción urinaria superior (Cheng y Whitfield, 1990). En las mejores manos, las complicaciones pueden presentarse casi en el 50% de los pacientes y requerir cirugía en el 25% (Khoury y col., 1992). Aunque las complicaciones sean más comunes en pacientes operados por otras afecciones, **en la CI la relación riesgo-beneficio de la cistoplastia de sustitución parece haber desalentado su uso en los últimos años**.

La derivación urinaria con cistouretrectomía o sin ésta es la respuesta quirúrgica final al dilema de la CI, similar a cortar el nudo gordiano. Si se elige la derivación sola, se deben tener en cuenta los problemas potenciales que pueden afectar a la vejiga restante, como piocistitis, hemorragias, dolor severo y la constante sensación de vaciamiento incompleto y espasmo (Eigner y Freiha, 1990; Adeyoju y col., 1996). También se han registrado casos de carcinoma vesical después de una derivación urinaria, pero esto no se asocia específicamente con la CI (Hanno y Tomaszewski, 1982). **La cistouretrectomía está indicada en pacientes en los que no solo han fracasado todos los demás métodos de tratamiento, sino que también demuestran cronicidad con muy pocas probabilidades de remisión.** Afortunadamente, escasos pacientes entran en esta categoría. En teoría, la derivación urinaria parece razonable si hay preocupación por la enfermedad que se presenta en un reservorio continente. La cistectomía simple extendida que se realiza en la CI intratable puede llevar a la formación de un enterocele anterior por debilitamiento de la pared vaginal anterior. Anderson y col. (1998) describieron el modo de prevenir esta entidad en el momento de realizar la cistectomía.

Bejany y Politano (1995) informaron excelentes resultados en 5 pacientes tratados con reemplazo total de vejiga y recomiendan la reconstrucción neovesical. Keselman y col. (1995) tuvieron 2 fracasos en 11 pacientes tratados con derivación continente y los atribuyeron a complicaciones de la cirugía. Lilius y col. (1973) registraron fracasos en 2 de 4 pacientes tratados con cistectomía y derivación urinaria por persistencia del dolor. Baskin y Tanagho (1992) también advirtieron sobre la posibilidad de persistencia del dolor pélvico después de la cistectomía y la derivación continente y describieron 3 casos. Más adelante, Irwin y Galloway (1992) presentaron un informe similar. Webster y col. (1992) comunicaron 10 fracasos en 14 pacientes tratados con derivación urinaria y cistouretrectomía. Diez pacientes tuvieron dolor pélvico persistente, y 4 se quejaron también de dolor en el reservorio. Solo en 2 pacientes se resolvieron los síntomas. En un estudio inglés de 27 pacientes a los que se les realizó cistectomía y reemplazo de vejiga con reservorio de Kock, se consiguió controlar el dolor en todos los casos, pero el seguimiento fue limitado (Christmas y col., 1996a). Parsons (2000) sugiere que el dolor en el reservorio aparece en 40 a 60% de los pacientes dentro de los 6 a 36 meses de la operación.

Para mejorar los resultados, se limitó la operación a los pacientes sin mastocitosis del detrusor (Trinka y col., 1993) y a los pacientes sin "dolor pélvico neuropático" (Lotenfoe y col., 1994). Sobre la base de la experiencia de las décadas pasadas, no queda claro si esto mejorará los resultados. **Aparentemente, los riesgos de fracaso en la CI incluyen tanto el desarrollo de dolor con el tiempo en cualquier mecanismo de almacenamiento continente, como el riesgo del dolor fantasma en la pelvis, que persiste a pesar de que el estímulo que activó inicialmente las neuronas nociceptivas (la vejiga afectada) ha sido eliminado** (Cross, 1994). Brookhoff (1997) propuso el bloqueo raquídeo diferencial con anestesia antes de considerar una cistectomía. Si después de la anestesia raquídea en el nivel T10 el paciente continúa con dolor vesical, esto puede ser un indicador de que el signo doloroso se genera en un nivel más alto en la médula espinal y por lo tanto la operación vesical no aliviará el dolor. En algunos pacientes con frecuencia urinaria intratable se podrá optar por una derivación urinaria simple, teniendo en cuenta que su calidad de vida mejorará independientemente del dolor. **A pesar de todos estos problemas, muchos pacientes se encuentran bien después de una cirugía mayor, y su calidad de vida puede mejorar en forma objetiva** (Rupp y col., 2000).

Hace varios años, Pool (1967) reconoció que "el tratamiento quirúrgico no ha sido la bendición que esperaban... La derivación de la orina no es la respuesta completa a la situación. La resección de la lesión de la vejiga no ha traído beneficios. Igualmente, la extirpación de casi toda la porción móvil de la vejiga demostró ser un fracaso". Cuando uno de los decanos de la reconstrucción urológica mayor expresa, "encuentro muy difícil justificar una cirugía tan extensa [derivación continente, cistouretrectomía] con resultados tan limitados, y por este motivo no he realizado operaciones en CI durante los tres últimos años" (Webster, 1993), es obvio que **se debe pensar cuidadosamente y solo proceder a la intervención quirúrgica después del análisis completo con un paciente muy motivado y muy bien informado**.

Principios de manejo

Existen casi tantas formas distintas de manejar la CI como médicos a cargo del tratamiento. La información disponible en la literatura médica no ayuda a formular pautas de diagnóstico o tratamiento, o incluso un enfoque de "la mejor práctica". Cada grupo de expertos tendrá sin duda distintas pautas. En los algoritmos se detalla un enfoque de diagnóstico y tratamiento razonable (figs. 16-8 y 16-9). Tal vez la educación del paciente sea el paso más crítico. Se trata de una afección crónica, incurable. Los síntomas aumentan y disminuyen e incluso entran en remisión por períodos variables. Como tal, se presta al abuso por parte del profesional; el paciente mal informado, desesperado, es presa fácil. **Como regla general, excepto para la fulguración transuretral o la resección de la úlcera de Hunner, que es poco frecuente, la cirugía debe considerarse como el último recurso.**

Debido a la historia natural de la enfermedad, es mejor avanzar con cautela en el uso de los distintos trata-

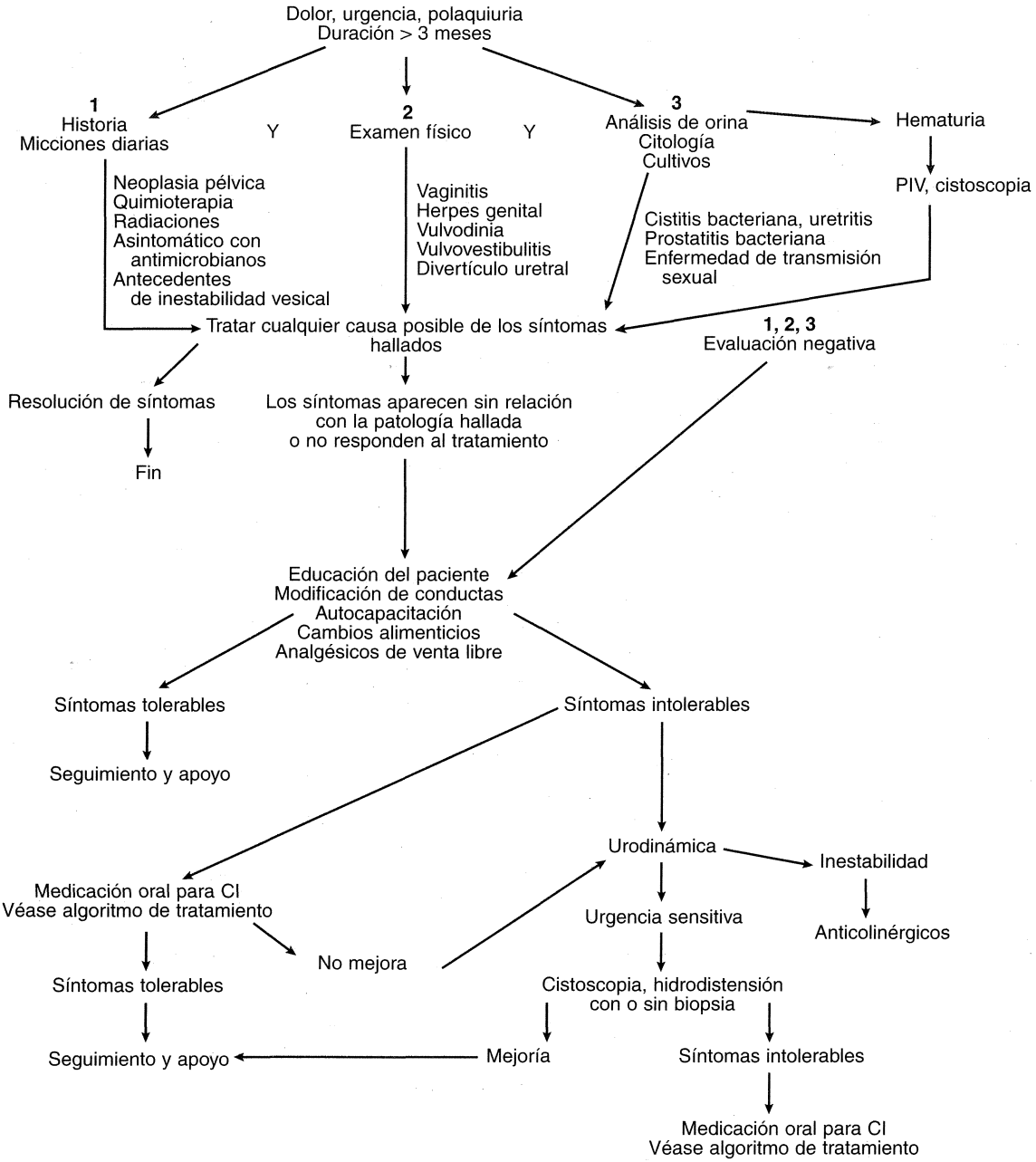


Fig. 16-8. Evaluación inicial de la urgencia, polaquiuria y dolor crónicos en la CI. PIV, pielografía intravenosa.

mientos. **Aunque muchos adhieran al método de comenzar varios tratamientos médicos en forma simultánea, el autor cree que es mejor intentar una sola modalidad de tratamiento cada vez, por lo menos al comienzo. Este método hace que la historia natural de la enfermedad sea un aliado en el proceso del tratamiento.** Se debe alentar al paciente a que realice todo tipo de actividades y lleve una vida normal en la medida de lo posible, sin volverse prisionero de la enfermedad. Si bien algunas actividades o alimentos pueden agravar los síntomas, no se ha demostrado que algo pueda afectar negativamente el proceso mismo de la enfermedad. Por eso el paciente debe sentirse libre de experimentar y juzgar por sí mismo cómo modificar su estilo de vida, sin sentirse culpable de haberse dañado en el caso de que los síntomas se intensifiquen. **Se deben evitar las restricciones y dietas dogmáticas, a menos que esté demostrado que mejoran los síntomas en un paciente dado.**

Como regla general, para el paciente que no responde a la distensión diagnóstica inicial y a los protocolos de autoayuda, se comienza con un tratamiento no invasivo con amitriptilina o hidroxicina por vía oral. Si no se obtiene una respuesta satisfactoria en 6 a 10 semanas o si el paciente no tolera la medicación, se puede comenzar con sodio PPS por vía oral. Los antihistamínicos o los antidepresivos tricíclicos pueden interrumpirse si no se observó ninguna respuesta, o continuarse si hubo una respuesta limitada. El sodio PPS puede ser be-

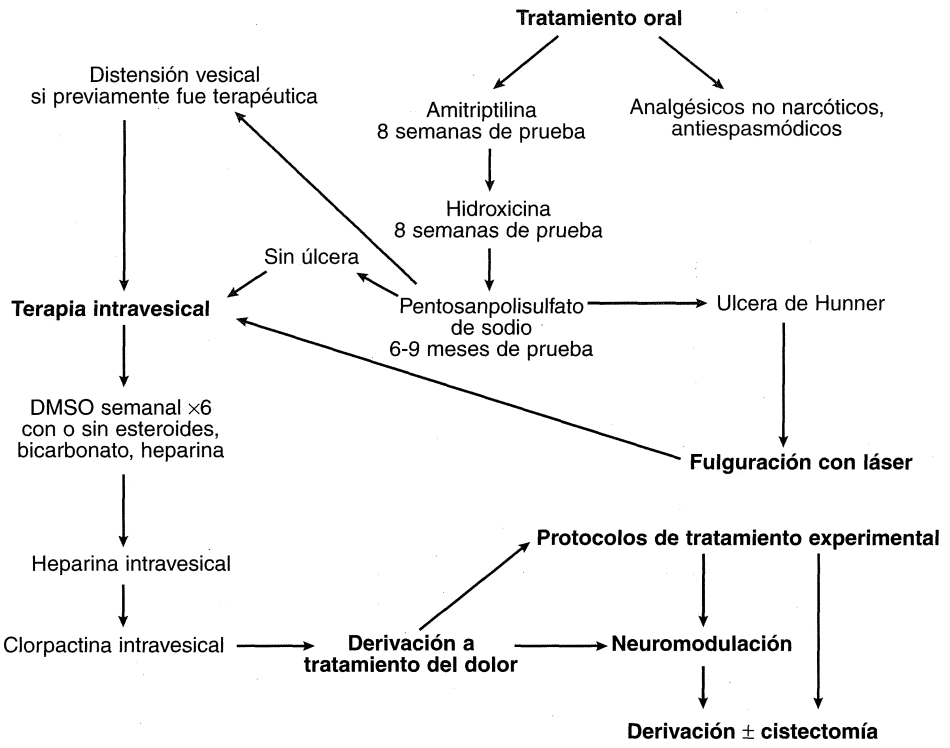


Fig. 16-9. Progresión de tratamiento sugerida para pacientes que presentan síntomas a pesar de los cambios alimentarios, la autoayuda, la educación y el apoyo. Al iniciar una nueva terapia no es necesario interrumpir el tratamiento previo si éste tuvo algún grado de eficacia. Véase el texto para más detalles. DMSO, dimetilsulfóxido.

neficioso en un tercio de los pacientes. Si no se comprueba ninguna respuesta en 6 a 9 meses, no se justifica continuar el tratamiento. Debe recordarse que lo mejor es enemigo de lo bueno; el paciente necesita expectativas realistas, y se han de evitar los tratamientos invasivos a menos que los síntomas sean importantes. También se pueden probar los analgésicos no narcóticos indicados antes.

Las terapias intravesicales son una estrategia importante de segunda línea. Se mezclan 50 mL de DMSO con 10.000 unidades de heparina, 10 mg de triamcinolona y 44 mEq de bicarbonato, y se administran semanalmente durante 6 semanas. En los casos refractarios, se puede considerar la TENS o la administración de clorpactina intravesical con el paciente bajo anestesia. Hay quienes recomiendan la bupivacaína intravesical y la autoadministración intravesical de heparina a largo plazo, y los estudios actuales revelarán la utilidad de la BCG. **Se debe hacer una consulta con un centro de tratamiento del dolor y evaluar la posibilidad de un tratamiento analgésico antes de considerar un procedimiento quirúrgico mayor.**

Saber que no se está solo ayuda al médico y al paciente a enfrentarse con los problemas de esta enfermedad. En tal sentido, la Interstitial Cystitis Association y el apoyo de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos son muy importantes. En el cuadro 16-5 se enumeran las iniciativas potenciales de futuras investigaciones. Se puede lograr que la mayoría de los pacientes con CI lleven una vida relativamente normal, y que con la ayuda de diversas modalidades de tratamiento, incluidos los métodos de autoayuda, puedan tolerar esta discapacidad.

SÍNDROME URETRAL

En 1945, el distinguido médico norteamericano Richard Cabor afirmó: "cualquier dolor a menos de 60 centímetros de la uretra femenina para el cual no se pueda hallar una explicación adecuada debe sospecharse que proviene de la uretra" (Charlton, 1986). El término *síndrome uretral* se mencionó por primera vez en un estudio clinicopatológico de la uretra femenina en 1949 (Powell

Cuadro 16-5. *Áreas críticas de investigación en cistitis intersticial*

1. Epidemiología
   a) Estudios de casos-control enriquecidos con casos nuevos para investigar antecedentes recientes y cambios en la micción inicial, sueroe histopatología que proporcionen pistas acerca de la patogenia
   b) Estudios longitudinales a largo plazo para investigar la historia natural
2. Marcadores
   Identificar un marcador con la sensibilidad y el valor predictivo positivo necesarios para determinar la presencia de CI en casos complejos y ayudar a predecir el pronóstico y la respuesta a terapias individuales
3. Estudios futuros sobre etiología y patogenia
   Investigar orina, epitelio, vasos sanguíneos, respuesta inflamatoria, actividad neurológica, disfunción del piso de la pelvis
4. Biología molecular
   Estudios sobre la expresión celular de los genes del tejido vesical que diferencien entre el tejido normal y la CI
5. Genética
   Determinar la presencia de susceptibilidad hereditaria a la CI

CI, cistitis intersticial.
De Strategic Planning Meeting on Interstitial Cystitis, cosponsored by NIDDK and Interstitial Cystitis Association, Bethesda, Md, December 1999.

Cuadro 16-6. *Causas de polaquiuria y urgencia miccional*

Infección urinaria	Irritantes químicos: cremas anticonceptivas, duchas vaginales, diafragma, higiene obsesiva
Cistitis intersticial	Inestabilidad del detrusor
Lesión de la neurona motora superior	Carcinoma vulvar
Hábitos	Tratamiento diurético
Ingestión de gran cantidad de líquidos	Cancer de vejiga
Embarazo	Divertículo uretral
Cálculos vesicales	Masa pélvica
Carúncula uretral	Quimioterapia
Cistitis por radiación	Uretritis bacteriana
Volumen residual posevacuación importante	Deterioro renal
Condiloma genital	Diabetes insípida
Diabetes mellitus	Alteraciones atróficas en la uretra
Cervicitis	
Infección de glándula periuretral	

y Powell, 1949). Apareció en la literatura médica británica en 1965 (Gallagher y col., 1965) cuando un grupo de médicos de Nueva Zelanda lo utilizaron para describir al 50% de sus pacientes femeninas con síntomas urinarios sin infección comprobable. **El síndrome uretral es una constelación de síntomas inespecífica que incluye polaquiuria, urgencia miccional, disuria y molestias suprapúbicas sin pruebas objetivas de anormalidad urológica que los expliquen.** Si bien estos síntomas aparecen típicamente en la mujer, no hay motivos para aseverar que no pueda existir una entidad similar en el hombre (Bodner, 1988; Hanno, 1995). Los síntomas de polaquiuria, urgencia y dolor suprapúbico, perineal y dorsal bajo, típicos del síndrome de dolor pélvico crónico en el hombre, son seguramente reminiscencias del síndrome uretral (Fowler, 1989).

El síndrome uretral se divide en agudo y crónico. Antiguamente, en una mujer con disuria, un cultivo del chorro medio de orina con 10^5 bacterias/mL o mayor se consideraba cistitis, y si el resultado del cultivo era menor, se consideraba síndrome uretral. A partir de 1980, aproximadamente, comenzó a advertirse que en una gran proporción de pacientes la aparición de los síntomas en forma aguda se debe a infecciones de la uretra, de la vejiga y de la vagina. Por lo tanto, **el término *síndrome uretral agudo*, que implica una causa misteriosa y un origen uretral de la enfermedad, ha sido abandonado en favor de diagnósticos etiológicos específicos** (Latham y Stamm, 1984; Hooton, 1988), muchos de los cuales se incluyen en los capítulos referentes a infección urinaria y enfermedades de transmisión sexual. Solo en un porcentaje relativamente pequeño de pacientes con síndrome uretral agudo no se ha encontrado una causa (Stamm y col., 1980; Stamm, 1987). Sería más exacto clasificar a este grupo de pacientes según sus síntomas en lugar de atribuirles un diagnóstico de "síndrome uretral agudo", que informa muy poco acerca de lo que está ocurriendo.

Aquellos pacientes con síntomas crónicos y sin causa aparente constituyen la categoría de *síndrome uretral crónico*. Éste es un diagnóstico de exclusión, muy poco usado en la urología moderna. **No es posible distinguir entre las manifestaciones sintomáticas de la CI y las del síndrome uretral crónico** (Fowler, 1989; Hanno, 1995).

El concepto de síndrome uretral, crónico o agudo, es hoy esencialmente histórico, y no se utiliza más en la literatura médica moderna. Algunas de las múltiples causas de polaquiuria y urgencias urinarias se enumeran en el cuadro 16-6.

BIBLIOGRAFÍA

Abdel-Mageed A, Ghoniem GM: Potential role of rel/nuclear factor-kB in the pathogenesis of interstitial cystitis. J Urol 1998;160:2000-2003.

Abelli L, Conte B, et al: A method for studying pain arising from the urinary bladder in conscious, freely-moving rats. J Urol 1989;141: 148-151.

Abelli L, Conte B, et al: Mechanical irritation induces neurogenic inflammation in the rat urethra. J Urol 1991;146:1624-1626.

Abraham SN, Malaviya R: Mast cells in infection and immunity. Infect Immun 1997;65:3501-3508.

Adeyoju AB, Thomhill J, et al: The fate of the defunctioned bladder following supravesical urinary diversion. Br J Urol 1996;78:80-83.

Ahluwalia A, Giuliani S, et al: Ovalbumin-induced neurogenic inflammation in the bladder of sensitized rats. Br J Pharmacol 1998; 124:190-196.

Alagiri M, Chottiner S, et al: Interstitial cystitis: Unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes. Urology 1997;49(Suppl 5A):52-57.

Albers DD, Geyer JR: Long-term results of cystolysis (supratrigonal denervation) of the bladder for intractable interstitial cystitis. J Urol 1988; 139:1205-1206.

Aldenborg F, Fall M, et al: Proliferation and transepithelial migration of mucosal mast cells in interstitial cystitis. Immunology 1986;58: 411-416.

Aldenborg F, Fail M, et al: Mast cells in interstitial cystitis. Ann Urol 1989;23:165-166.

Alexacos N, Pang X, et al: Neurotensin mediates rat bladder mast cell degranulation triggered by acute psychological stress. Urology 1999;53:1035-1040.

Anderson J, Carrion R, et al: Anterior enterocele following cystectomy for intractable interstitial cystitis. J Urol 1998;159:1868-1870.

Anderson JB, Parivar F, et al: The enigma of interstitial cystitis–an autoimmune disease? Br J Urol 1989;63:58-63.

Anderstrom CRK, Fall M, et al: Scanning electron microscopic findings in interstitial cystitis. Br J Urol 1989;63:270-275.

Awad SA, MacDiarmid S, et al: Idiopathic reduced bladder storage versus interstitial cystitis. J Urol 1992;148:1409-1412.

Azadzoi KM, Tarcan T, et al: Overactivity and structural changes in the chronically ischemic bladder. J Urol 1999;162:1768-1778.

Backonja M, Beydoun A, et al: Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. JAMA 1998; 280:1831-1836.

Bade JJ, Hollants F, et al: The efficacy of intravesical oxybutynin and pentosanpolysulfate in the treatment of interstitial cystitis: A prospective, double-blind trial. J Urol 2000;163S:60.

Bade JJ, Laseur M, et al: A placebo-controlled study of intravesical pentosanpolysulphate for the treatment of interstitial cystitis. Br J Urol 1997a;79:168-171.

Bade JJ, Marrink J, et al: Increased urinary levels of Tamm-Horsfall glycoprotein suggest a systemic etiology of interstitial cystitis. J Urol 1996;156:943-946.

Bade JJ, Peeters JMC, et ai: Is the diet of patients with interstitial cystitis related to their disease? Eur Urol 1997b;32:179-183.

Bade JJ, Rijcken B, et al: Interstitial cystitis in The Netherlands: Prevalence, diagnostic criteria and therapeutic preferences. J Urol 1995;154:2035.

Badenoch AW: Chronic interstitial cystitis. Br J Urol 1971;43:718-721.

Baldessarini RJ: Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In Gilman AG, Goodman SS, Rail TW, et al (eds): The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York, Macmillan, 1985, pp 387-445.

Barbalias GA, Liatsikos EN, et al: Interstitial cystitis: Bladder training with intravesical oxybutynin. J Urol 2000;163:1818-1822.

Barbanti G, Maggi CA, et al: Relief of pain following intravesical capsaicin in patients with hypersensitive disorders of the lower urinary tract. Br J Urol 1993;71:686-691.
Barker SB, Matthews PN, et al: Prospective study of intravesical dimethyl sulfoxide in the treatment of chronic inflammatory bladder disease. Br J Urol 1987:59:142-144.
Barren DM, Wein AJ: Voiding dysfunction: Diagnosis, classification, and management. In Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, et al (eds): Adult and Pediatric Urology. Chicago, Year Book Medical, 1987, pp 863-892.
Barrington JW, Stephenson TP: Pentosanpolysulphate for interstitial cystitis. Int Urogynecol J 1997;8:293-295.
Baskin LS, Tanagho EA: Pelvic pain without pelvic organs. J Urol 1992; 147:683-686.
Batra AK, Hanno PM: Interstitial cystitis in association with scleroderma. Indian J Urol 1997;13:93.
Beier-Holgersen R, Hermann GG, et al: The in vitro cytotoxicity of urine from patients with interstitial cystitis. J Urol 1994;151:206-207.
Bejany DE, Politano VA: Ileocolic neobladder in the woman with interstitial cystitis and a small contracted bladder. J Urol 1995;153:42-43.
Bennett RM: Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: Evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. Mayo Clin Proc 1999,74:385-398.
Benson H, Epstein MD: The placebo effect. JAMA 1976;232:1225-1226.
Benson H, Friedman R: Harnessing the power of the placebo effect and renaming it "remembered wellness." Annu Rev Med 1996;47:193-199.
Berger RE, Miller JE, et al: Bladder petechiae after cystoscopy and hydrodistention in men diagnosed with prostate pain. J Urol 1998;159: 83-85.
Bhone AW, Hodson JM, et al: An abnormal leukocyte response in interstitial cystitis. J Urol 1962;88:387-391.
Biggers RD: Self-administration of dimethyl sulfoxide (DMSO) for interstitial cystitis. Urology 1986;28:10-11.
Birder LA, Kanai AJ, et al: DMSO: Effect on bladder afferent neurons and nitric oxide release. J Urol 1997;158:1989-1995.
Bjorling DE, Jerde TJ, et al: Mast cells mediate the severity of experimental cystitis in mice. J Urology 1999;162:231-236.
Blackford HN, Murray K, et al: Results of transvesical infiltration of the pelvic plexuses with phenol in 116 patients. Br J Urol 1984;56:647-649.
Bodner DR: The urethral syndrome. Urol Clin North Am 1988;15:699-704.
Boucher W, El-Mansoury M, et al: Elevated mast cell tryptase in the urine of patients with interstitial cystitis. Br J Urol 1995;76:94-100.
Bourque JP: Surgical management of the painful bladder. J Urol 1951;65:25-34.
Boye E, Morse M, et al: Immune complex-mediated interstitial cystitis as a major manifestation of systemic lupus erythematosus. Clin Immunol Immunopathol 1979;13:67-76.
Bracis R, Sanders CV, et al: Methicillin hemorrhagic cystitis. Antimicrob Agents Chemother 1977;12:438-439.
Bramble FJ, Morley R: Drug-induced cystitis: The need for vigilance. Br J Urol 1997;79:3-7.
Brookoff D; The causes and treatment of pain in interstitial cystitis. In Sant GR (ed): Interstitial Cystitis. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 177-192.
Buffington CA: Plasma catecholamine concentrations in cats with interstitial cystitis. J Urol 2000;163S:59.
Buffington CA, Blaisdell JL, et al: Decreased urine glycosaminoglycan excretion in cats with idiopathic cystitis. J Urol 1996;155:1801-1804.
Buffington CA, Chew DJ, et ai: Idiopathic cystitis in cats: An animal model of interstitial cystitis. In Sant GR (ed): Interstitial Cystitis. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 25-32.
Buffington CA, Sokolov AG, et al: Effects of interstitial cystitis on bladder tachykinin receptor concentrations in cats. NIDDK Interstitial Cystitis Symposium, Bethesda, Md, January 9-11, 1995.
Buffington CA, Wolfe SA Jr: High affinity binding sites for [3H]substance P in urinary bladders of cats with interstitial cystitis. J Urol 1998,160:605-611.
Buffington CA, Woodworth BE: Excretion of fluorescein in the urine of women with interstitial cystitis. J Urol 1997;158:786-789.
Bullock A, Becich MJ, et al: Experimental autoimmune cystitis: A potential murine model for ulcerative interstitial cystitis. J Urol 1992; 148:1951-1956.
Bumpus HC: Interstitial cystitis: Its treatment by overdistention of the bladder. Med Clin North Am 1930;13:1495-1498.
Burford EH, Burford CE: Hunner ulcer of the bladder: A report of 187 cases. J Urol 1958,79:952-955.
Burgio KL, Engel BT, et al: Normative patterns of diurnal urination across 6 age decades. J Urol 1991;145:728-731.
Bushman W, Goolsby C, et al: Abnormal flow cytometry profiles in patients with interstitial cystitis. J Urol 1994;152:2262-2266.
Byme DS, Sedor JF, et al: The urinary glycoprotein GP51 as a clinical marker for interstitial cystitis. J Urol 1999;161:1786-1790.
Caulfield J, Phillips R, et al: Intravesical heparin instillation: Is there systemic absorption? J Urol 1995;153:289A.
Chai TC, Zhang C, et al: Bladder stretch alters urinary heparin-binding epidermal growth factor and antiproliferative factor in patients with interstitial cystitis. J Urol 2000a;163:1440-1444.
Chai TC, Zhang C, et al: Percutaneous sacral third nerve root neurostimulation improves symptoms and normalizes urinary HB-EGF levels and antiproliferative activity in patients with interstitial cystitis. Urology 2000b;55:643-646.
Chaiken DC, Blaivas JG, et al: Behavioral therapy for the treatment of refractory interstitial cystitis. J Urol 1993;149:1445-1448.
Chambers GK, Fenster HN, et al: An assessment of the use of intravesical potassium in the diagnosis of interstitial cystitis. J Urol 1999;162:699-701.
Chancellor MB, de Groat WC: Intravesical capsaicin and resiniferatoxin therapy: Spicing up the ways to treat the overactive bladder. J Urol 1999;162:3-11.
Chancellor MB, Shenot PJ, et al: Urological symptomatology in patients with reflex sympathetic dystrophy. J Urol 1996;155:634-637.
Chang PL: Urodynamic studies in acupuncture for women with frequency, urgency, and dysuria. J Urol 1988;140:563-566.
Charlton CAC: Historical review: Confusions in definition. In George NJR, Gosling JA (eds): Sensory Disorders of the Bladder and Urethra. Berlin, Springer-Verlag, 1986, pp 81-83.
Chelsky MJ, Rosen SI, et al: Bladder permeability in interstitial cystitis is similar to that of normal volunteers: Direct measurement by transvesical absorption of technetium DTPA. J Urol 1994;151:346-349.
Chen G-D, Lin L-Y, et al: The results of laparoscopic adhesiolysis for intractable urinary frequency. J Urol 1997;158:1714-1716.
Cheng C, Whitfield HN: Cystoplasty: Tubularization or detubularization? Br J Urol 1990;66:30-34.
Christensen MM, Keith I, et al: A guinea pig model for study of bladder mast cell function: Histamine release and smooth muscle contraction. J Urol 1990;144:1293-1300.
Christmas TJ: Lymphocyte sub-populations in the bladder wall in normal bladder, bacterial cystitis and interstitial cystitis. Br J Urol 1994;73:508-515.
Christmas TJ: Historical aspects of interstitial cystitis. In Sant GR (ed): Interstitial Cystitis. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 1-8.
Christmas TJ, Holmes SAV, et al: Bladder replacement by ileocystoplasty: The final treatment for interstitial cystitis. Br J Urol 1996a;78:69-73.
Christmas TJ, Rode J: Characteristics of mast cells in normal bladder bacterial cystitis, and interstitial cystitis. Br J Urol 1991;68:473-478.
Christmas TJ, Rode J, et al: Nerve fiber proliferation in interstitial cystitis. Virchows Arch Pathol Anat 1990;416:447-449.
Christmas TJ, Smith GL, et al: Detrusor myopathy: An accurate predictor of bladder hypocompliance and contracture in interstitial cystitis. Br J Urol 1996a;78:862-865.
Chudwin DS, Chesney PJ, et al: Hematuria associated with carbenicillin and other semisynthetic penicillins. (Letter.) Am J Dis Child 1979;133: 98-99.
Clauw J, Schmidt M, et al: The relationship between fibromyalgia and interstitial cystitis. Research Symposium on Interstitial Cystitis, Bethesda, Md, NIDDK, January 9- 11, 1995.
Clemmensen Ol, Lose G, et al: Skin reactions to urine in patients with interstitial cystitis. Urology 1988;32:17-20.
Close DE, Carr MC, et al: Interstitial cystitis in children. J Urol 1996: 156:860-862.
Collan Y, Alfthan O, et al: Electron microscopic histological findings on urinary bladder epithelium in interstitial cystitis. Eur Urol 1976; 2:242-247.

Collas DM, Malone-Lee JG: Age-associated changes in detrusor sensory function in women with lower urinary tract symptoms. Int Urogynecol 1996;7:24-29.
Cook FV, Farrar WE, et al: Hemorrhagic cystitis and ureteritis, and interstitial nephritis associated with administration of penicillin G. J Urol 1979;122:110-111.
Comish J, Nickel JC, et al; Ultrastructural visualization of human bladder mucus. Urol Res 1990;18:263-264.
Creighton SM, Pearce JM, et al: Sensory urgency: How full is your bladder? Br J Obstet Gynaecol 1991;98:1287-1289.
Cross S: Pathophysiology of pain. Mayo Clin Proc 1994;69:375-383.
Cruz F, Guimaraes M, et al: Desensitization of bladder sensory fibers by intravesical capsaicin has long lasting clinical and urodynamic effects in patients with hyperactive or hypersensitive bladder dysfunction. J Urol 1997;157:585-589.
Curhan GC, Speizer FE, et al: Epidemiology of interstitial cystitis: A population based study. J Urol 1999;161:549-552.
Daneshgari F, Zimmern PE, et al: Magnetic resonance imaging detection of symptomatic noncommunicating intraurethral wall diverticula in women. J Urol 1999;161:1259-1262.
Davidsson T, Carlen B, et al: Morphologic changes in intestinal mucosa with urinary contact—effects of urine or disuse. J Urol 1996; 156:226-232.
Dees JE: The use of cortisone in interstitial cystitis: A preliminary report. J Urol 1953;69:496-502.
DeJuana CP, Everett JC: Interstitial cystitis: Experience and review of recent literature. Urology 1977;10:325-329.
Dimitnadou V, Buzzi MG, et al: Trigeminal sensory fiber stimulation induces morphological changes reflecting secretion in rat dura mater mast cells. Neuroscience 1991; 44:97-112.
Dimitriadou V, Buzzi MG, et al: Ultrastructural evidence for neurogenically mediated changes in blood vessels of the rat dura mater and tongue following antidromic trigeminal stimulation. Neuroscience 1992; 48:187-203.
Dion JS, Holm-Bentzen M, et al: Electron microscopic investigation of the bladder urothelium and glycocalyx in patients with interstitial cystitis. J Urol 1986;135:621-625.
Dodson AI: Hunner's ulcer of the bladder: A report of ten cases. Va Med Mon 1926;53:305-310.
Doggweiler R, Jasmin L, et al: Neurogenically mediated cystitis in rats: An animal model. J Urol 1998;160:1551-1556.
Domingue GJ, Ghoniem GM: Occult infection in interstitial cystitis. In Sant GR (ed): Interstitial Cystitis. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 77-86.
Domingue GJ, Ghoniem GM, et al; Dormant microbes in interstitial cystitis. J Urol 1995;153:1321-1326.
Drugs for Pain. Med Lett Drugs Ther 1998;40:79-84.
Duldulao KE, Diokno AC, et al: Value of urinary cytology in women presenting with urge incontinence and/or irritative voiding symptoms. J Urol 1997;157:113-116.
Duncan JL, Schaeffer A: Do infectious agents cause interstitial cystitis? Urology 1997;49(Suppl SA):48-51.
Dundore PA, Schwartz AM, et al: Mast cell counts are not useful in the diagnosis of nonulcerative interstitial cystitis. J Urol 1996;155:885-887.
Dunn M, Ramsden PD, et al: Interstitial cystitis, treated by prolonged bladder distention. Br J Urol 1977;49:641-645.
Durier IL: The application of anti-anaerobic antibiotics to the treatment of female bladder dysfunctions. Neurourol Urodyn 1992;11:418.
Ehren I, Hosseini A, et al: Nitric oxide: A useful gas in the detection of lower urinary tract inflammation. J Urol 1999;162:327-329.
Ehren I, Lundberg JON, et al: Effects of L-arginine treatment on symptoms and bladder nitric oxide levels in patients with interstitial cystitis. Urology 1998;52:1026-1029.
Eigner EB, Freiha FS: The fate of the remaining bladder following supravesical diversion. J Urol 1990;144:31-33.
Ek A, Engberg A, et al: The use of dimethyl-sulfoxide (DMSO) in the treatment of interstitial cystitis. Scand J Urol Nephrol 1978;12:129-131.
Elbadawi A: Interstitial cystitis: A critique of current concepts with a new proposal for pathologic diagnosis and pathogenesis. Urology 1997; 49(Suppl SA):14-40.
Elbadawi A, Light JK: Distinctive ultrastructural pathology of nonulcerative interstitial cystitis. Urol Int 1996;56:137-162.
Elgavish A, Pattanaik A, et al: Evidence for altered proliferative ability of progenitors of urothelial cells in interstitial cystitis. J Urol 1997;158: 248-252.
Elgavish A, Robert B, et al: Evidence for a mechanism of bacterial toxin action that may lead to the onset of urothelial injury in the interstitial cystitis bladder. (Abstract.) J Urol 1995;153:329A.
Elgebaly SA, Allam ME, et al: Urinary neutrophil chemotactic factors in interstitial cystitis patients and a rabbit model of bladder inflammation. J Urol 1992;147:1382-1387.
El-Mansoury M, Boucher W, et al: Increased urine histamine and methylhistamine in interstitial cystitis. J Urol 1994;152:350-353.
Emerson LE, Feltis JT: Urodynamic factors affecting response to DMSO in the treatment of interstitial cystitis. J Urol 1986;135:188A.
Enerback L, Fall M, et al: Histamine and mucosal mast cells in interstitial cystitis. Agents Actions 1989;27:113-116.
Engelmann U, Burger R, et al: Experimental investigations on the absorption of intravesically instilled mitomycin-C in the urinary bladder of the rat. Eur Urol 1982;8:176-181.
English SF, Liebert M, et al; The incidence of *Helicobacter pylori* in patients with interstitial cystitis. J Urol 1998;159:772-773.
Erickson DR: Glomerulations in women with urethral sphincter deficiency: Report of two cases. J Urol 1995;153:728-729.
Erickson DR: Interstitial cystitis: Update on etiologies and therapeutic options, J Womens Health Gend Based Med 1999;8:745-758.
Erickson DR, Belchis DA, et al: Inflammatory cell types and clinical features of interstitial cystitis. J Urol 1997a;158:790-793.
Erickson DR, Mast S, et al: Urinary epitectin (muc-l glycoprotein) in the menstrual cycle and interstitial cystitis. J Urol 1996;156:938-942.
Erickson DR, Ordille S, et al: Urinary chondroitin sulfates, heparan sulfate and total sulfated glycosaminoglycans in interstitial cystitis. J Urol 1997b;157:61-64.
Erickson DR, Sheykhnazari M, et al: Increased urinary hyaluronic acid and interstitial cystitis. J Urol 1998;160:1282-1284.
Fall M: Conservative management of chronic interstitial cystitis: Transcutaneous electrical nerve stimulation and transurethral resection. J Urol 1985;133:774-778.
Fall M: Transcutaneous electrical nerve stimulation in interstitial cystitis. Urology 1987;29:40-42.
Fall M, Carlsson CA, et al: Electrical stimulation in interstitial cystitis. J Urol 1980;123:192-195.
Fall M, Johansson SL, et al: Chronic interstitial cystitis: A heterogeneous syndrome. J Urol 1987;137:35-38.
Fall M, Lindstrom S: Transcutaneous electrical nerve stimulation in classic and nonulcer interstitial cystitis. Urol Clin North Am 1994;21:131-139.
Farkas A, Waisman J, et al: Interstitial cystitis in adolescent girls. J Urol 1977;118:837-839.
Felsen D, Frye S, et al: Inflammatory mediator profile in urine and bladder wash fluid of patients with interstitial cystitis. J Urol 1994;152:355-361.
Feltis JT, Perez-Marrero R, et al: Increased mast cells of the bladder in suspected cases of interstitial cystitis: A possible disease marker. J Urol 1987;138:42-43.
Filippou AS, Sant GR, et al: Mast cell in interstitial cystitis. Urol Integrada Invest 1999;4:315-323.
Fisher BP, Bavendam TG, et al: Blinded placebo controlled evaluation on the ingestion of acidic foods and their effect on urinary pH and the symptomatology of interstitial cystitis. Research Symposium on Interstitial Cystitis, Orlando, Fla, NIDDK, 1993.
Fister GM: Similarity of interstitial cystitis (Hunner ulcer) to lupus erythematosus. J Urol 1938;40:37-51.
Fitzpatrick CC, DeLancey JO, et al: Vulvar vestibulitis and interstitial cystitis: A disorder of urogenital sinus-derived epithelium? Obstet Gynecol 1993;81:860-862.
Fleischmann J: Calcium channel antagonists in the treatment of interstitial cystitis. Urol Clin North Am 1994;21:107-111.
Fleischmann JD, Huntley HN, et al: Clinical and immunological response to nifedipine for the treatment of interstitial cystitis. J Urol 1991;146:1235-1239.
Flood HD, Malhotra SJ, et al: Long-term results and complications using augmentation cystoplasty in reconstructive urology. Neurourol Urodyn 1995; 14:297-309.
Foreman JC: Peptides and neurogenic inflammation. Br Med Bull 1987; 43:386-400.

Forsell T, Ruutu M, et al: Cyclosporine in severe interstitial cystitis. J Urol 1996;155:1591-1593.
Foster HE, Smith S, et al: Nitric oxide and interstitial cystitis. Adv Urol 1997; 10:1-25.
Fowler JE: Prospective study of intravesical dimethyl sulfoxide in treatment of suspected early interstitial cystitis. Urology 1981;18: 21-26.
Fowler JE: Nonmicrobial inflammation and noninflammatory disorders. In Fowler JE (ed): Urinary Tract Infection and Inflammation. Chicago, Year Book Medical, 1989, pp 292-293.
Fowler JE, Lynes WL, et al: Interstitial cystitis is associated with intraurethral Tamm-Horsfall protein. J Urol 1988;140:1385-1389.
Franke JJ, Stranon CW, et al: *Chlamydia pneumoniae* in patients with interstitial cystitis. J Urol 1999;161:29.
Frazer MI, Haylen BT, et al: Do women with idiopathic sensory urgency have early interstitial cystitis? Br J Urol 1990;66:274-278.
Freedman AI, Wein AJ, et al: In vitro effects of intravesical dimethyl sulfoxide. Neurourol Urodyn 1989;8:277-283.
Freiha FS, Faysal MH, et al: The surgical treatment of intractable interstitial cystitis. J Urol 1980;123:632-634.
Freiha FS, Stamey TA: Cystolysis: A procedure for the selective denervation of the bladder. Trans Am Assoc Genitourin Surg 1979,71:50-53.
Fritjofsson A, Fall M, et al: Treatment of ulcer and nonulcer interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate: A multicenter trial. J Urol 1987;138:508-512.
Frontz WA: Discussion. Trans Am Assoc Genitourin Surg 1922;15:434-435.
Gakwski JB, Awad SA: Urodynamic evaluation in interstitial cystitis. In Sant GR (ed): Interstitial Cystitis. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997 pp 169-172.
Gallagher DJA, Montgomerie JZ, et al: Acute infections of the urinary tract and the urethral syndrome in general practice. BMJ 1965;1:622-626.
Galli SJ: New concepts about the mast cell. N Engl J Med 1993;328: 257-265.
Galloway NTM, Gabale DR, et al: Interstitial cystitis or reflex sympathetic dystrophy of the bladder? Semin Urol 1991;4:148-153.
Geirsson G, Wang YH, et al: Traditional acupuncture and electrical stimulation of tho posterior tibial nerve. A trial in chronic interstitial cystitis. Scand J Urol Nephrol 1993;27:67-70.
Geist RW, Antolak SJ: Interstitial cystitis in children. J Urol 1970;104: 922-925.
George NJR: Preface. In George NJR, Gosling JA (eds): Sensory Disorders of the Bladder and Urethra. Berlin, Springer-Verlag, 1986, pp vii.
Gheyi SK, Robertson A, et al: Severe interstitial cystitis caused by tiaprofenic acid. J R Soc Med 1999;92:17-18.
Ghoniem GM, Shaaban AM, et al: Irritable bladder syndrome in an animal model: A continuous monitoring study. Neurourol Urodyn 1995; 14:657-665.
Gillenwater JY, Wein AJ: Summary of the National Institute of Arthritis Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis. J Urol 1988;140:203-206.
Glenning PP: Urinary voiding patterns of apparently normal women. Aust N Z J Obstet Gynaec 1985;25:62-65.
Goin JE, Olaleye D, et al: Psychometric analysis of the University of Wisconsin interstitial cystitis scale: Implications for use in randomized clinical trials. J Urol 1998;159:1085-1090.
Golomb J, Klutke CG, et al: Bladder neoplasms associated with augmentation cystoplasty: Report of 2 cases and literature review. J Urol 1989;142:377-380.
Gordon HL, Rossen RD, et al: Immunologic aspects of interstitial cystitis. J Urol 1973;109:228-233.
Gons A, Jan R: Reflex sympathetic dystrophy: Model of a severe regional inflammatory response syndrome. World J Surg 1998;22:197-202.
Gourlay GK: Long-term use of opioids un chronic pain patients with nonterminal disease states. Pain Rev 1994;1:62-76.
Greenhill JP: Sympathectomy and intraspinal alcohol injections for relief of pelvic pain. BMJ 1947;29:859-862.
Haarala M, Jalava J, et al: Absence of bacterial DNA in the bladder of patients with interstitial cystitis. J Urol 1996;156:1843-1845.
Haghsheno M, Holmang S, et al: BCG vs DMSO instillation therapy in interstitial cystitis: A prospective randomised double-blind study. J Urol 2000; 163S:59.
Hald T, Barnard RJ, et al: Treatment of interstitial cystitis. In George NJR, Gosling JA (eds): Sensory Disorders of the Bladder and Urethra. Berlin, Springer-Verlag, 1986, pp 73-78.
Hamer AJ, Nicholson S, et al: Spontaneous rupture of the bladder in interstitial cystitis. Br J Urol 1992;69:102.
Hampson SJ, Christmas TJ, et al: Search for mycobacteria in interstitial cystitis using mycobacteria-specific DNA probes with signal amplification by polymerase chain reaction. Br J Urol 1993;72:303-306.
Hampson SJ, Woodhouse CRJ: Sodium pentosanpolysulphate in the management of haemorrhagic cystitis: Experience with 14 patients. Eur Urol 1994;25:40-42.
Hanash KA, Pool TL: Interstitial cystitis in men. J Urol 1969;102:427-428.
Hanash KA, Pool TL: Interstitial and hemorrhagic cystitis: Viral, bacterial and fungal studies. J Urol 1970;104:705-706.
Hand JR: Interstitial cystitis: Report of 223 cases (204 women and 19 men). J Urol 1949;61:291-310.
Hanno PM: Amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. Urol Clin North Am 1994a;21:89-92.
Hanno PM: Diagnosis of interstitial cystitis. Urol Clin North Am 1994b; 21 :63-66.
Hanno PM: Interstitial cystitis and female urethral syndrome. In Stein BS (ed): Clinical Urologic Practice. New York, WW Norton, 1995, pp 611-622.
Hanno PM: Analysis of long-term elmiron therapy for interstitial cystitis. Urology 1997;49(Suppl 5A):93-99.
Hanno PM, Buehler J, et al: Use of amitriptyline in the treatment-of interstitial cystitis. J Urol 1989;141:846-848.
Hanno PM, Fritz R, et al: Heparin as an antibacterial agent in rabbit bladder. Urology 1978;12:411-415.
Hanno PM, Landis JR, et al: Interstitial cystitis: Issues of definition. Urol Integr Invest 1999a;4:291-295.
Hanno PM, Landis JR, et al: The diagnosis of interstitial cystitis revisited: Lessons learned from the National Institutes of Health Interstitial Cystitis Database Study. J Urol 1999b;161:553-557.
Hanno PM, Levin RM, et al: Diagnosis of interstitial cystitis. J Urol 1990;143:278-281.
Hanno PM, Tomaszewski JE: Bladder carcinoma after urinary diversion. JAMA 1982;248:2885.
Hanno PM, Wein AJ: Medical treatment of interstitial cystitis. Urology 1987;295:22-26.
Hanno PM, Wein AJ: Conservative therapy of interstitial cystitis. Semin Urol 1991;9:143-147.
Harn SD, Keutel HJ, et al: Immunologic and histologic evaluation of the urinary bladder wall after group A streptococcal infection. Invest Urol 1973;11:55-64.
Harrington DS, Fall M, et al: Interstitial cystitis: Bladder mucosa lymphocyte immunophenotyping and peripheral blood flow cytometry analysis. J Urol 1990;144:868-871.
Harrison SCW, Ferguson DR, et al: Effect of capsaicin on the rabbit urinary bladder. What is the function of sensory nerves that contain substance P? Br J Urol 1990;66:155-161.
Hedelin HH, Mardh PA, et al: Mycoplasma hominis and interstitial cystitis. Sex Transm Dis 1980;10S:327-330.
Held PJ, Hanno PM, et al: Epidemiology of interstitial cystitis: 2. In Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ, Wein AJ (eds): Interstitial Cystitis. London, Springer-Verlag, 1990, pp 29-48.
Hellstrom HR, Davis BK, et al: Eosinophilic cystitis: A study of 16 cases. Am J Clin Pathol 1979;72:777-784.
Herbst RH, Baumrucker GO, et al: Elusive ulcer (Hunner) of the bladder with an experimental study of the etiology. Am J Surg 1937;38:152-167.
Heritz DM, Lacroix JMY, et al: Detection of eubacteria in interstitial cystitis by 16S rDNA amplification. J Urol 1997;158:2291-2295.
Hofmeister MA, He F, et al: Mast cells and nerve fibers in interstitial cystitis (IC): An algorithm for histologic diagnosis via quantitative image analysis and morphometry (QIAM). Urology 1997;49(Suppl 5A): 41-47.
Hohenfellner M, Nunes L, et al: Interstitial cystitis: Increased sympathetic innervation and related neuropeptide synthesis. J Urol 1992;147:587-591.
Hohlbrugger G: Disintegrity of the vesical blood-urine barrier in interstitial cystitis: A vicious circle. In Sant GR (ed): Interstitial Cystitis. Philadelphia. Lippincon-Raven, 1997, pp 87-92.

Hohlbrugger G: Urinary potassium and the overactive bladder. BJU Int 1999;83(Suppl 2):22-28.
Hohlbrugger G, Frauscher F, et al: Topical heparin therapy normalizes urothelial permeability and vesical blood flow in urgency/frequency syndrome, urge incontinence and reversible interstitial cystitis. Eur Urol 1998;33(SI):A38.
Holm-Bentzen M: Pathology, pathophysiology, and pathogenesis of painful bladder diseases. Urol Res 1989;17:203-209.
Holm-Bentzen M, Jacobsen F, et al: Painful bladder disease: Clinical and pathoanatomical differences in 115 patients. J Urol 1987a;138: 500-502.
Holm-Bentzen M, Jacobsen F, et al: A prospective double-blind clinically controlled multicenter trial of sodium pentosanpolysulfate in the treatment of interstitial cystitis. J Urol 1987b;138:503-507.
Holm-Bentzen M, Larsen S, et al: Nonobstructive detrusor myopathy in a group of patients with chronic abacterial cystitis. Scand J Urol Nephrol 1985; 19:21-26.
Holm-Bentzen M, Nordling J, et al: Etiology: Etiologic and pathogenetic theones in interstitial cystitis. In Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ, Wein AJ (eds): Interstitial Cystitis. London, Springer-Verlag, 1990, pp 63-77.
Holm-Bentzen M, Sondergaard I, et al: Urinary excretion of a metabolite of histamine (1,4-methyl-imidazole-acetic acid) in painful bladder disease. Br J Urol 1987c;59:230-233.
Hooton TM: Epidemiology, definitions, and terminology in urinary tract infections. In Neu HC, Williams JD (eds): New Trends in Urinary Tract Infections. Basel, S Karger, 1988, pp 5-8.
Houpt KA: Housesoiling: Treatment of a common feline problem. Vet Med 1991;86:1000-1006.
Hughes ODM. Kynaston HG, et al: Substitution cystoplasty for intractable interstitial cystitis. Br J Urol 1995;76:172-174.
Hukkanen V, Haarala M, et al: Viruses and interstitial cystitis: Adenovirus genomes cannot be demonstrated in urinary bladder biopsies. Urol Res 1996;24:235-238.
Hunner GL: A rare type of bladder ulcer in women: Report of cases. Boston Med Surg J 1915;172:660-664.
Hurst RE, Parsons CL, et al: Urinary glycosaminoglycan excretion as a laboratory marker in the diagnosis of interstitial cystitis. J Urol 1993;149:31-35.
Hurst RE, Roy JB, et al: A deficit of chondroitin sulfate proteoglycans on the bladder uroepithelium in interstitial cystitis. Urology 1996;48:817-821.
Hurst RE, Roy JB, et al: The role of glycosaminoglycans in normal bladder physiology and the pathophysiology of interstitial cystitis. In Sant GR (ed): Interstitial Cystitis. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 93-100.
Irwin P, Galloway NTM: Re: Pelvic pain without pelvic organs. (Letter.) J Urol 1992; 148: 1265-1266.
Irwin P, Galloway NTM: Impaured bladder perfusion in interstitial cystitis: A study of blood supply using laser Doppler flowmetry. J Urol 1993; 149:890-892.
Irwin P, Hammonds WD, et al: Lumbar epidural blockade for management of pain in interstitial cystitis. Br J Urol 1993;71:413-416.
Irwin PP, Galloway NTM: Surgical management of interstitial cystitis. Urol Clin North Am 1994;21:145-151.
Irwin PP, Galloway NTM: Interstitial cystitis: The neurovascular perspective. In Sant GR (ed): Interstitial Cystitis. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 129-136.
Ito T, Stein PC, et al: Elevated stress protein in transitional cells exposed to urine from interstitial cystitis patients. Int J Urol 1998,5:444-448.
Jacob J. Ludgate CM, et al: Recent observations on the ultrastructure of human urothelium. Cell Tiss Res 1978;193:543-560.
Jacobo E, Stamler FW, et al: Interstitial cystitis followed by total cystectomy. Urology 1974;3:481-485.
Jasmin L, Janni G, et al: Activation of CNS circuits producing a neurogenic cystitis: Evidence for centrally induced peripheral inflammation. J Neurosci 1998;18:10016-10029.
Jepsen JV, Sall M, et al: Long-term experience with pentosanpolysulfate in interstitial cystitis. Urology 1998;51:381-387.
Johansson SL: Light microscopic findings in bladders of patients with IC. In Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ, Wein AJ (eds): Interstitial Cystitis. London, Springer-Verlag, 1990, pp 83-90.
Johansson SL, Fall M: Clinical features and spectrum of light microscopic changes in interstitial cystitis. J Urol 1990;143:1118-1124.
Johansson SL, Fall M: Pathology of interstitial cystitis. Urol Clin North Am 1994;21:55-62.
Johansson SL, Ogawa K, et al: The pathology of interstitial cystitis. In Sant GR (ed): Interstitial Cystitis. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 143-152.
Jokinen EJ, Alfthan S, et al: Antitissue antibodies in interstitial cystitis. Clin Exp Immunol 1972a;11:333-339.
Jokinen EJ, Lassus A, et al: Discoid lupus erythematosus and interstitial cystitis. Ann Clin Res 1972b,4:23-25.
Jokinen EJ, Oravisto KJ, et al. The effect of cystectomy on antitissue antibodies in interstitial cystitis. Clin Exp Immunol 1973;15:457-460.
Jones CA, Nyberg L: Epidemiology of interstitial cystitis. Urology 1997; 49(Suppl 5A):2-9.
Kang J, Wein AJ, et al: Bladder functional recovery following acute overdistention. Neurourol Urodyn 1992;11:253-260.
Kaplan AP, Haak-Frendscho M, et al: A histamine-releasing factor from activated human mononuclear cells. J Immunol 1985;135:2027-2032.
Kaplan SA, Ikeguchi EF, et al: Etiology of voiding dysfunction in men less than 50 years of age. Urology 1996;47:836-839.
Kastrup J, Hald T, et al: Histamine content and mast cell count of detrusor muscle in patients with interstitial cystitis and other types of chronic cystitis. Br J Urol 1983;55:495-500.
Keay S, Warren JW: A hypothesis for the etiology of interstitial cystitis based upon inhibition of bladder epithelial repair. Med Hypotheses 1998;51:79-83.
Keay S, Warren JW, et al: Antiproliferative activity is present in bladder but not renal pelvic urine from interstitial cystitis patients. J Urol 1999;162:1487-1489.
Keay S, Zhang CO, et al: Concentrations of specific epithelial growth factors in the urine of interstitial cystitis patients and controls. J Urol 1997a;158:1983-1988.
Keay S, Zhang CO, et al: Urine autoantibodies in interstitial cystitis. J Urol 1997b;157:1083-1087.
Keay S, Zhang CO, et al: A diagnostic in vitro assay for interstitial cystitis. Urology 1998a;52:974-978.
Keay S, Zhang CO, et al: Polymerase chain reaction amplification of bacterial 16S rRNA genes in interstitial cystitis and control patient bladder biopsies. J Urol 1998b,159:280-283.
Kennelly MJ, Konnak JW: Intravesical cromolyn sodium for treatment of interstitial cystitis—a double-blind placebo controlled pilot study. Interstitial Cystitis Symposium, Bethesda, Md, NIDDK, January 9-11, 1995.
Kerr WS: Interstitial cystitis: Treatment by transurethral resection. J Urol 1971;105:664-666.
Keselman I, Austin P, et al: Cystectomy and urethrectomy for disabling interstitial cystitis: A long term followup. J Urol 1995;153:290A.
Khanna OP, Loose JH: Interstitial cystitis treated with intravesical doxorubicin. Urology 1990;36:139-142.
Khoury JM, Timmons SL, et al: Complications of enterocystoplasty. Urology 1992;40:9-13.
Kim YS, Levin RM, et al: Effects of sensitization on the permeability of urothelium in guinea pig urinary bladder. J Urol 1992;147:270-273.
Kirkemo A, Peabody M, et al: Associations among urodynamic findings and symptoms in women enrolled in the Interstitial Cystitis Data Base Study. Urology 1997;49(Suppl 5A):76-80.
Kirkemo AK, Miles BJ, et al: Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. J Urol 1990;143:279A.
Kisman OK, Lycklama AB, et al: Mast cell infiltration un intestine used for bladder augmentation in interstitial cystitis. J Urol 1991;146: 1113-1114.
Klutke CG, Bullock AD, et al: Experimental autoimmune cystitis (EAC): an autoimmune model for interstitial cystitis. In Sant GR (ed): Interstitial Cystitis. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 33-46.
Koff SA, Byard MA: The daytime urinary frequency syndrome of childhood. J Urol 1988;140:1280-1281.
Kohli N, Sze EHM, et al: Gynecologic aspects of interstitial cystitis. In Sant GR (ed): Interstitial Cystibs. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 153-164.
Kohn IJ, Filer-Maerten S, et al: Lack of effect following repeated in-vivo exposure of the rabbit urinary bladder to urine from interstitial cystitis patients at low infusion volumes. Neurourol Urodyn 1998;17: 147-152.
Kontras SB, Bodenbender JG, et al: Interstitial cystitis un chronic granulomatous disease. J Urol 1971;105:575-578.

Korting GE, Smith SD, et al: A randomized double-blind trial of oral L-arginine for treatment of interstitial cystitis. J Urol 1999;161:558-565.
Koziol JA: Epidemiology of interstitial cystitis. Urol Clin North Am 1994;21:7-20.
Koziol JA, Clark DC, et al: The natural history of interstitial cystitis: A survey of 374 patients. J Urol 1993;149:465-469.
Kruger JM, Osborne CA, et al: Clinical evaluation of cats with lower urinary tract disease. J Am Vet Med Assoc 1991-199:211-216.
Lagunoff FD, Martin TW, et al: Agents that release histamine from mast cells. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1983;23:331-351.
Lamm DL, Gittes RF: Inflammatory carcinoma of the bladder and interstitiai cystitis. J Urol 1977;117:49-51.
Lane DA, Adams L: Non-anticoagulant uses of heparin. N Engl J Med 1993;329:129-130.
LaRock DR, Sant GR: Intravesical Clorpactin for refractory interstitial cystitis. Infect Urol 1995;Sept/Oct:151-157.
Larsen S Thompson SA, et al: Mast cells in interstitial cystitis. J Urol 1982;54:283-286.
Lasanen LT, Tammela TL, et al: Effect of acute distention on cholinergic innervation of the rat urinary bladder. Urol Res 1992;20:59-62.
Latham RH, Stamm WE: Urethral syndrome in women. Urol Clin North Am 1984;11:95-101.
Lavelle JP, Apodaca G, et al: Disruption of guinea pig urinary bladder permeability barrier in noninfectious cystitis. Am J Physiol 1998;274: F205-F214.
Lavelle JP, Yoshiyama M, et al: Capsaicin antagonizes elevated urothelial permeability in rat bladder induced by pelvic nerve stimulation. J Urol 1999;161S:25.
Lazzeri M, Beneforti P, et al: Intravesical capsaicin for treatment of severe bladder pain: A randomized placebo controlled study. J Urol 1996,156:947-952.
Lazzeri M, Beneforti P, et al: Single dose of intravesical resiniferatoxin for the treatment of interstitial cystitis—preliminary results of a randomised controlled study. J Urol 2000;163S:60.
Lepinard V, Saint-Andre JP, et al: La cystite interstitielle aspects actuels. J Urol (Paris) 1984;7:455-465.
Letoumeau R, Pang X, et al: Intragranular activation of bladder mast cells and their association with nerve processes in interstitial cystitis. Br J Urol 1996;77:41-54.
Levin RM, Lavkar RM, et al: Effect of chronic nitrofurantoin on the rabbit urinary bladder. J Urol 1988;139:400-404.
Lewi HJ: Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis. Br J Urol 1996;77(Suppl 1):28.
Liebert M: Bladder cell activation and mucosal immunity in interstitial cystitis. In Sant GR (ed): Interstitial Cystitis. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 117-122.
Liebert M, Wedemeyer G, et al: Evidence for urothelial cell activation in interstitial cystitis. J Urol 1993;149:470-475.
Lilius HG, Oravisto KJ, et al: Origin of pain in interstitial cystitis. Scand J Urol Nephrol 1973;7:150-152.
Lilly JD, Parsons CL: Bladder surface glycosaminoglycans is a human epithelial permeability barrier. Surg Gynecol Obstet 1990;171:493-496.
Linn JF, Hohenfellner M, et al: Treatment of interstitial cystitis: Comparison of subtrigonal and supratrigonal cystectomy combined with orthotopic bladder substitution. J Urol 1998;159:774-778.
Linleton RH, Farah RN, et al: Eosinophilic cystitis: An uncommon form of cystitis. J Urol 1982;127:132-133.
Liu YK, Harty JI, et al: Treatment of radiation or cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis using conjugated estrogen. J Urol 1990; 144:41-43.
Lloyd LK: Surgical treatment of interstitial cystitis. AUA News 1999; Oct:12.
Lose G, Frandsen B, et al: Chronic interstitial cystitis: Increased levels of eosinophil cationic protein in serum and urine and an ameliorating effect of subcutaneous heparin. Scand J Urol Nephrol 1983;17:159-161.
Lose G, Frandsen B, et al: Urine eosinophil cationic protein in painful bladder disease. Br J Urol 1987;60:39-42.
Lose G, Jesperson J, et al: Subcutaneous heparin in the treatment of interstitial cystitis. Scand J Urol Nephrol 1985;19:27-29.
Lotenfoe R, Christie J, et al: Absence of neuropathic pelvic pain and favorable psychological profile in the surgical selection of patients with disabling interstitial cystitis. J Urol 1994;151:285A.
Lotz M, Villiger P, et al: Interleukin-6 and interstitial cystitis. J Urol 1994;152:869-873.
Low PA, Dotson RM: Symptomatic treatment of painful neuropathy. JAMA 1998;280:1863-1864.
Lowe EM, Anand P, et al: Increased nerve growth factor levels in the urinary bladder of women with idiopathic sensory urgency and interstitial cystitis. Br J Urol 1997;79:572-577.
Luber-Narod J, Austin-Ritchie T, et al: Role of substance P in several models of bladder inflammation. Urol Res 1997;25:395-399.
Lundberg JON, Ehren I, et al: Elevated nitric oxide in the urinary bladder in infectious and noninfectious cystitis. Urology 1996;48:700-702.
Lundberg T, Liedberg H, et al: Interstitial cystitis: Correlation with nerve fibres, mast cells and histamine. Br J Urol 1993;71:427-429.
Lunghi F, Nicita G, et al: Clinical aspects of augmentation enterocystoplasties. Eur Urol 1984;10:159-163.
Luzzi G, O'Leary M: Chronic pelvic pain syndrome. BMJ 1999;318: 1227-1228.
Lynes WL, Flynn SD, et al: Mast cell involvement in interstitial cystitis. J Urol 1987;138:746-752.
Lynes WL, Flynn SD, et al: The histology of interstitial cystitis. Am J Surg Pathol 1990a; 14:969-976.
Lynes WL, Shortliffe LD, et al: Urinary myotropic substances in interstitial cystitis. J Urol 1990b;143:373A.
Lynn RB, Friedman LS: Irritable bowel syndrome. N Engl J Med 1993;329:1940-1945.
MacDermott JP, Charpied GL, et al: Histological changes in interstitial cystitis. Int Urogynecol J 1993;4:246-249.
MacDermott JP, Miller CH, et al: Recurrent interstitial cystitis following cystoplasty: Fact or fiction? J Urol 1990;144:37-40.
MacDermott JP, Miller CH, et al: Cellular immunity in interstitial cystitis. J Urol 1991;145:274-278.
Makela M, Heliovaara M: Prevalence of primary fibromyalgia in the Finnish population. BMJ 1991;303:216-219.
Marinoff SC, Turner MLC: Vulvar vestibulitis syndrome: An overview. J Obstet Gynecol 1991;165:1228-1234.
Martins SM, Darlin DJ, et al: Interleukin-1B: A clinically relevant urinary marker. J Urol 1994;151:1198-1201.
Marx CM, Alpert SE: Ticarcillin-induced cystitis. Am J Dis Child 1984; 138:670-672.
Mattila J: Vascular immunopathology in interstitial cystitis. Clin Immunol Immunopathol 1982;23:648-655.
Mattila J, Hammoinen A, et al: Serum immunoglobulin and complement alterations in interstitial cystitis. Eur Urol 1983;9:350-352.
Mattila J, Linder E: Immunoglobulin deposits in bladder epithelium and vessels in interstitial cystitis: Possible relationship to circulating antiintermediate filament autoantibodies. Clin Immunol Immunopathol 1984;32:81-89.
McCahy PJ, Styles RA: Prolonged bladder distention: Experience in the treatment of detrusor overactivity and interstitial cystitis. Eur Urol 1995;28:325-327.
McCormack WM: Two urogenital sinus syndromes, interstitial cystitis and focal vulvitis. J Reprod Med 1990;35:873-876.
McCormick NB: Psychological aspects of interstitial cystitis. In Sant GR (ed): Interstitial Cystitis. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 193-204.
McGuire EJ, Lytton B, et al: Interstitial cystitis following colocystoplasty. Urology 1973;2:28-29.
McGuire EJ, Shi-chun Z, et al: Treatment of motor and sensory detrusor instability by electrical stimulation. J Urol 1983;129:78-79.
McInerney PD, Vanner TF, et al: Assessment of the long-term results of subtrigonal phenolisation. Br J Urol 1991;67:586-587.
McQuay HJ: Antidepressants and chronic pain. BMJ 1997;314:763-764.
Meadows E: Treatments for patients with pelvic pain. Urol Nurs 1999:19:33-35.
Meirowsky AM: The management of chronic interstitial cystitis by differential sacral neurotomy. J Neurosurg 1969;30:604-607.
Mendelowitz F, Moldwin R: Complementary approaches in the management of interstitial cystitis. In Sant GR (ed): Interstitial Cystitis. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 235-240.
Messing E, Pauk D, et al: Associations among cystoscopic findings and symptoms and physical examination findings in women enrolled in the Interstitial Cystitis Data Base Study. Urology 1997;49(Suppl 5A):81-85.
Messing EM: Interstitial cystitis. (Editorial.) J Urol 1994;151,355-356.

Messing EM, Freiha FS: Complication of Clorpactin WCS90 therapy for interstitial cystitis. Urology 1979;13:389-392.
Messing EM, Stamey TA: Interstitial cystitis: Early diagnosis, pathology, and treatment. Urology 1978;12:381-392.
Meulders Q, Michel C, et al: Association of chronic interstitial cystitis, protein-losing enteropathy and paralytic ileus with seronegative systemic lupus erythematosus. Clin Nephrol 1992; 37:239-244.
Miller CH, MacDermott JP, et al: Lymphocyte function in patients with interstitial cystitis. J Urol 1992;147:592-595.
Miller JL, Bavendam TG, et al: Interstitial cystitis in men. In Sant GR (ed): Interstitial Cystitis. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 165-168.
Miller JL, Rothman I, et al: Prostatodynia and interstitial cystitis: One and the same? Urology 1995;45:587-590.
Minogiannis P, El-Mansoury M, et al: Hydroxyzine inhibits neurogenic bladder mast cell activation. Int J Immunopharmacol 1998;20:553-563.
Mitchell JA, Warner TD: Cyclo-oxygenase-2: Pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy. Br J Pharmacol 1999; 128:1121-1132.
Moller NE: Carbenicillin-induced hemorrhagic cystitis. Lancet 1978;2:946.
Moore KH, Nickson P, et al: Detrusor mast cells in refractory idiopathic instability. Br J Urol 1992;70:17-21.
Morales A, Emerson L, et al: Intravesical hyaluronic acid in the treatment of interstitial cystitis. J Urol 1996a;156:45-48.
Morales A, Emerson L, et al: Treatment of refractory interstitial cystitis. Int Urogynecol J 1996b;7:215-220.
Moskowitz MO, Byrne DS, et al: Decreased expression of a glycoprotein component of bladder surface mucin (GPI) in interstitial cystitis. J Urol 1994;151:343-345.
Mulholland SG, Byme DS: Interstitial cystitis. (Editorial.) J Urol 1994; 152:879-880.
Mulholland SG, Hanno PM, et al: Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. Urology 1990;35:552-558.
Murnaghan GF, Saalfeld J, et al: Interstitial cystitis—treatment with chlorpactin WCS 90. Br J Urol 1970;42:744.
Murphy DM, Zincke H, et al: Interstitial cystitis. (Letter.) J Urol 1982; 128:606.
Naber SP: Molecular pathology—diagnosis of infectious disease. N Engl J Med 1994;331:1212-1215.
National Institutes of Health Consensus Development Panel: *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. JAMA 1994;272:65-69.
Neal DE, Dilworth JP, et al: Tamm-Horsfall autoantibodies in interstitial cystitis. J Urol 1991;145:37-39.
Nesse RM: Proximate and evolutionary studies of anxiety, stress and depression: Synergy at the interface. Neurosci Biobehav Rev 1999;23: 895-903.
Nickel JC, Downey J, et al: Relative efficacy of various exogenous glycosaminoglycans in providing a bladder surface permeability barrier. J Urol 1998;160:612-614.
Nickel JC, Emerson L, et al: The bladder mucus (glycosaminoglycan) layer in interstitial cystitis. J Urol 1993;149:716-718.
Nielsen K, Kromann-Andersen B, et al: Failure of combined supratrigonal cystectomy and Mainz ileocystoplasty in intractable interstitial cystitis: Is histology and mast cell count a reliable predictor for the outcome of surgery? J Urol 1990;144:255-259.
Nigro DA, Wein AJ: Interstitial cystitis: Clinical and endoscopic features. In Sant GR (ed): Interstitial Cystitis. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 137- 142.
Novicki DE, Larson TR, et al: Interstitial cystitis in men. Urology 1998; 52:621-624.
Nurse DE, Parry JRW, et al: Problems in the surgical treatment of interstitial cystitis. Br J Urol 1991;68:153-154.
Nyberg LM: Advances in the diagnosis and management of interstitial cystitis. In Rous S (ed): Urology Annual. Norwalk, Conn, Appleton & Lange, 1991, pp 181-191.
Ochs RL, Stein TW, et al: Autoantibodies in interstitial cystitis. J Urol 1994; 151 :587-592.
Ochs RL, Tan EM: Autoimmunity and interstitial cystitis. In Sant GR (ed): Interstitial Cystitis. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 47-52.
O'Conor VJ: Clorpactin WCS-90 in the treatment of interstitial cystitis. Q Bull Northwest Univ Med Sch 1955;29:392.
Okragly AJ, Niles AL, et al: Elevated tryptase, nerve growth factor, neurotrophin-3 and glial cell line-derived neurotrophic factor levels in the urine of interstitial cystitis patients and bladder cancer patients. J Urol 1999;161:438-442.
O'Leary MP, Sant GR, et al: The interstitial cystitis symptom index and problem index. Urology 1997;49(Suppl SA):58-63.
Oravisto KJ: Epidemiology of interstitial cystitis. Ann Chir Gynaecol Fenn 1975;64:75-77.
Oravisto KJ: Interstitial cystitis as an autoimmune disease. Eur Urol 1980; 6:10-13.
Oravisto KJ, Alfthan OS: Treatment of interstitial cystitis with immunosuppression and chloroquine derivatives. Eur Urol 1976;2:82-84.
Palea S, Artibani W, et al: Evidence for purinergic neurotransmission in human urinary bladder affected by interstitial cystitis. J Urol 1993;150: 2007-2012.
Pang X, Boucher W, et al: Mast cell and substance P-positive nerve involvement in a patient with both irritable bowel syndrome and interstitial cystitis. Urology 1996;47:436-438.
Pang X, Cotreau-Bibbo MM, et al: Bladder mast cell expression of high affinity oestrogen receptors in patients with interstitial cystitis. Br J Urol 1995a;75:154-161.
Pang X, Marchand J, et al: Increased number of substance P positive nerve fibres in interstitial cystitis. Br J Urol 1995b;75:744-750.
Pang X, Sant G, et al: Altered expression of bladder mast cell growth factor receptor (c-kit) in interstitial cystitis. Urology 1998;51:939-944.
Parsonnet J, Fnedman GD, et al: *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991;325:1127-1136.
Parsons CL: Successful management of radiation cystitis with sodium pentosanpolysulfate. J Urol 1986;136:813-814.
Parsons CL: Interstitial cystitis: Clinical manifestations and diagnostic criteria in over 200 cases. Neurourol Urodyn 1990;9:241-250.
Parsons CL: The role of the glycosaminoglycan layer in bladder defense mechanisms and interstitial cystitis. Int Urogynecol J 1993;4:373-379.
Parsons CL: A model for the function of glycosaminoglycans in the urinary tract. World J Urol 1994;12:38-42.
Parsons CL: Interstitial cystitis: New concepts in pathogenesis, diagnosis, and management. AUA News 2000;5:20-31.
Parsons CL, Benson G, et al: A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosanpolysulfate. J Urol 1993;150:845-848.
Parsons CL, Boychuk D, et al: Bladder surface glycosaminoglycans: An epithelial permeability barrier. J Urol 1990;143:139-142.
Parsons CL, Greenberger M, et al: The role of urinary potassium in the pathogenesis and diagnosis of interstitial cystitis. J Urol 1998;159: 1862-1867.
Parsons CL, Housley T, et al: Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. Br J Urol 1994a;73:504-507.
Parsons CL, Hurst RE: Decreased urinary uronic acid levels in individuals with interstitial cystitis. J Urol 1990;143:690-693.
Parsons CL, Koprowski PF: Interstitial cystitis: Successful management by increasing urinary voiding intervals. Urology 1991;37:207-212.
Parsons CL, Lilly JD, et al: Epithelial dysfunction in nonbacterial cystitis (interstitial cystitis). J Urol 1991;145:732-735.
Parsons CL, Schmidt JD, et al: Successful treatment of interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate. J Urol 1983;130:51-53.
Parsons CL, Stein P: Role of toxic urine in interstitial cystitis. J Urol 1990;143:373A.
Parsons CL, Stein PC, et al: Abnormal sensitivity to intravesical potassium in interstitial cystitis and radiation cystitis. Neurourol Urodyn 1994b;13:515-520.
Patra PB, Tibbitts FD, et al: Endocrine status and urinary mast cells: Possible relationship to interstitial cystitis. Proceedings of the Inlerstitial Cystitis Symposium, Bethesda, Md, National Institutes of Health, January 9-11, 1995.
Peeker R, Aldenborg F, et al: The treatment of interstitial cystitis with supratrigonal cystectomy and ileocystoplasty: Difference in outcome between classic and nonulcer disease. J Urol 1998;159:1479-1482.
Peeker R, Aldenborg F, et al: Increased tyrosine hydroxylase immunoreactivity in bladder tissue from patients with classic and nonulcer interstitial cystitis. J Urol 2000a;163:1112-1115.
Peeker R, Enerback L, et al: Recruitment, distribution, and phenotypes of mast cells in interstitial cystitis. J Urol 2000b;163:1009-1015.

Peeker R, Haghsheno MA, et al: Intravesical BCG and DMSO in the treatment of classic and nonulcer interstitial cystitis: A prospective randomized double-blind study. J Urol 2000;164:1912-1916.
Perez-Marrero R, Emerson LE, et al: Urodynamic studies in interstitial cystitis. Urology 1987;29(Suppl):27-30.
Perez-Marrero R, Emerson LE, et al: A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. J Urol 1988;140:36-39.
Perez-Marrero R, Emerson LE, et al: Prolongation of response to DMSO by heparin maintenance. Urology 1993;41(Suppl):64-66.
Perzin AD, Hanno PM, et al: Effect of protamine and IC urine on dye penetration across urothelium. J Urol 1991;145:259A.
Peters K, Diokno A, et al: The efficacy of intravesical Tice strain bacillus Calmette-Guérin in the treatment of interstitial cystitis: A double-blind, prospective, placebo controlled trial. J Urol 1997;157:2090-2094.
Peters KM, Diokno AC, et al: The efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guérin in the treatment of interstitial cystitis: Long-term followup. J Urol 1998;159:1483-1487.
Peters KM, Diokno AC, et al: Immune modulators in interstitial cystitis. J Urol 1999;161S:27.
Pontari MP, Hanno PM, et al: Comparison of bladder blood flow in patients with and without interstitial cystitis. J Urol 1999;162:330-334.
Pool TL: Interstitial cystitis: Clinical considerations and treatment. Clin Obstet Gynecol 1967; 10: 185-191.
Pool TL, Rives HF: Interstitial cystitis: Treatment with silver nitrate. J Urol 1944;51:520-525.
Porru D, Campus G, et al: Results of treatment of refractory interstitial cystitis with intravesical hyaluronic acid. Urol Int 1997;59:26-29.
Portenoy RK, Dole V, et al: Pain management and chemical dependency. JAMA 1997;278:592-593.
Portenoy RK, Foley KM: Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: Report of 38 cases. Pain 1986;25:171-186.
Potts JM, Ward AM, et al: Association of chronic urinary symptoms in women and *Ureaplasma urealyticum*. Urology 2000;55:486-489.
Powell NB, Powell EB: The female urethra: A clinico-pathological study. J Urol 1949;61:557-570.
Pranikoff K, Constantino GL: Amitriptyline therapy for patients with urinary frequency and pelvic pain. Interstitial Cystitis Symposium, Bethesda, Md, National Institutes of Health, January 9-11, 1995.
Press SM, Moldwin R, et al: Decreased expression of GP-51 glycosaminoglycan in cats afflicted with feline interstitial cystitis. J Urol 1995; 153:288A.
Price DT, Maloney KE, et al: Vesical endometriosis: Report of two cases and review of the literature. Urology 1996;48:639-643.
Propert KJ, Schaeffer AJ, et al: A prospective study of interstitial cystitis: Results of longitudinal followup of the Interstitial Cystitis Data Base Cohort. J Urol 2000;163:1434-1439.
Ratliff TL, Klutke CG, et al: The etiology of interstitial cystitis. Urol Clin North Am 1994;21:21-30.
Ratner V, Slade D: Interstitial cystitis: A women's health perspective. In Sant GR (ed): Interstitial Cystitis. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 257-260.
Ratner V, Slade D, et al: Interstitial cystitis: A bladder disease finds legitimacy. J Womens Health 1992;1:63-68.
Reinhart H, Obedeanu N, et al: Urinary excretion of Tamm-Horsfall protein in women with recurrent urinary tract infections. J Urol 1990; 144:1185-1187.
Renshaw DC: Desipramine for interstitial cystitis. JAMA 1988;260:341.
Rice L, Kennedy D, et al: Pentosan induced cerebral sagittal sinus thrombosis: A variant of heparin induced thrombocytopenia. J Urol 1998;160:2148.
Rickard A, Lagunoff D: A novel model for the role of mast cells in interstitial cystitis. Proceedings of the Interstitial Cystitis Symposium, Bethesda, Md, National Institutes of Health, January 9-11, 1995.
Riedl CR, Knoll M, et al: Intravesical electromotive drug administration technique: Preliminary results and side effects. J Urol 1998;159:1851-1856.
Rivas DA, Chancellor MB, et al: A molecular marker for the development of interstitial cystitis in a rat model: Isoactin gene expression. J Urol 1997; 157: 1937- 1940.
Roberto PJ, Reich JD, et al: Assessment of bladder permeability and sensation in interstitial cystitis patients. J Urol 1997;157(Suppl):317.
Robson WLM, Leung AKC: Extraordinary urinary frequency syndrome. Urology 1993;42:321-324.
Rodriguez de la Serna A, Alarcon-Segovia D: Chronic interstitial cystitis as an initial major manifestation of systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1981;8:808-810.
Rodriguez Villamil L, Batista Miranda JE, et al: Supratrigonal cystectomy and enterocystoplasty as treatment of advanced interstitial cystitis. Urol Integrada Invest 1999;4:350-353.
Rosamilia A, Cann L, et al: Bladder microvasculature in women with interstitial cystitis. J Urol 1999a;161:1865-1870.
Rosamilia A, Clements JA, et al: Activation of the kallikrein kinin system in interstitial cystitis. J Urol 1999b;162:129-134.
Rosamilia A, Dwyer PL, et al: Electromotive drug administration of lidocaine and dexamethasone followed by distention in women with interstitial cystitis. Int Urogynecol 1997;8:142-145.
Rose NR, Bona C: Defining criteria for autoimmune diseases. Immunol Today 1993;14:426-430.
Rothman KJ, Michels KB: The continuing unethical use of placebo controls. N Engl J Med 1994;331:394-398.
Rovner ES, Wein AJ: Interstitial cystitis: Clinical features. Urol Integrada Invest 1999;4:307-314.
Rowbotham M, Harden N, et al: Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. JAMA 1998;280:1837-1842.
Ruggieri MR, Hanno PM, et al: Nitrofurantoin is not a surface active agent in rabbit urinary bladder. Urology 1987;29:534-537.
Ruggieri MR, Hanno PM, et al: Effect of repeated instillation of interstitial cystitis urine on the rabbit urinary bladder. Urology 1993;42:646-652.
Ruggieri MR, Monson FC, et al: Interstitial cystitis: Animal models. In Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ, Wein AJ (eds): Interstitial Cystitis. London, Springer-Verlag, 1990, pp 49-62.
Ruggieri MR, Steinhardt GF, et al: Antiadherence of IC bladder extracts. Semin Urol 1991 ;9: 136-142.
Rummans TA: Nonopioid agents for treatment of acute and subacute pain. Mayo Clin Proc 1994;69:481-490.
Ruoslahti E: Structure and biology of proteoglycans. Annu Rev Cell Biol 1988;4:229-232.
Rupp BW, Perry BB, et al: Quality of life in women with interstitial cystitis following cystourethrectomy and continent urinary diversion. J Urol 2000;163S:62.
Saban R, Keith IM, et al; Neuropeptide-mast cell interaction in interstitial cystitis. In Sant GR (ed): Interstitial Cystitis. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 53-66.
Sant GR: Intravesical 50% dimethyl sulfoxide (RIMSO-50) in treatment of interstitial cystitis. Urology 1987;29:17-26.
Sant GR: Interstitial cystitis. Monogr Urol 1991;12:37-63.
Sant GR, Kilaru P, et al: Mucosal mast cell contribution to bladder mastocytosis in interstitial cystitis. J Urol 1988;139:276A.
Sant GR, Theoharides TC: The role of the mast cell in interstitial cystitis. Urol Clin North Am 1994;21:41-53.
Sant GR, Theoharides TC, et al: Interstitial cystitis and bladder mastocytosis in a woman with chronic urticaria. Scand J Urol Nephrol 1997;31: 497-500.
Schmidt RA: Neurostimulation of bladder and urethra. In Webster G, Kirby R, King L, Goldwasser B (eds): Reconstructive Urology. Boston, Blackwell Scientific, 1993, pp 591-601.
Schmidt RA, Jonas U, et al: Sacral nerve stimulation for treatment of refractory urinary urge incontinence. J Urol 1999;162:352-357.
Schulz KF, Chalmers I, et al: Empirical evidence of bias: Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA 1995;273:408-412.
Sech SM, Montoya JD, et al: The so-called "placebo effect" un benign prostatic hyperplasia treatment trials represents partially a conditional regression to the mean induced by censoring. Urology 1998;51:242-250.
Second World Congress on Myofascial Pain and Fibromyalgia: Consensus document on fibromyalgia: The Copenhagen declaration. J Musculoskeletal Pain 1993;1:295-312.
Seddon JM, Best L, et al: Intestinocystoplasty in treatment of interstitial cystitis. Urology 1977;10:431-435.
Seshadri P, Emerson L, et al: Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis. Urology 1994;44:614-616.
Shanberg AM: Benign diseases of the biadder. In Smith JA, Stein BS, Benson RC (eds): Lasers in Urologic Surgery. Chicago, Year Book Medical, 1989, pp 50-56.
Shanberg AM, Baghdassarian R, et al: Treatment of interstitial cystitis with the neodymium-YAG laser. J Urol 1985;134:885-888.

Shanberg AM, Malloy TR: Use of lasers in interstitial cystitis. in Sant GR (ed): Interstitial Cystitis. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 215-218.
Shea-O'Malley CC, Sant GR: Quality of life in interstitial cystitis. Urol Integrada Invest 1999;4:303-306.
Shirley SW, Stewart BH, et al: Dimethyl sulfoxide in treatment of inflammatory genitourinary disorders. Urology 1978;11:215-220.
Sidh SM, Smith SP, et al: Eosinophilic cystitis: Advanced disease requiring surgical intervention. Urology 1980;15:23-26.
Siegel A, Snyder J, et al: Surgical therapy of interstitial cystitis. In Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ, Wein AJ (eds): Interstitial Cystitis. London, Springer-Verlag, 1990, pp 193-205.
Silk MR: Bladder antibodies in interstitial cystitis. J Urol 1970;103: 307-309.
Simmons JL: Interstitial cystitis: An explanation for the beneficial effect of an antihistamine. J Urol 1961;85:149-155.
Simmons JL, Bunce PL: On the use of an antihistamine in the treatment of interstitial cystitis. Am Surg 1958;24:664-667.
Simon LJ, Landis IR, et al: The Interstitial Cystitis Data Base Study: Concepts and preliminary baseline descriptive statistics. Urology 1997; 49(Suppl 5A):64-75.
Singh G. Thomas DG: Interstitial cystitis: Involvement of the intestine. Eur Urol 1996;29:322-324.
Sircus SI, Sant GR, et al: Bladder detrusor endometriosis mimicking interstitial cystitis. Urology 1988;32:339-342.
Siroky MB: Is it interstitial cystitis? Diagnostic distinctions in reduced bladder capacity. Contemp Urol 1994;July:13-22.
Skene AJC: Diseases of the Bladder and Urethra in Women. New York, William Wood, 1887.
Smith BH, Dehner LP: Chronic ulcerating interstitial cystitis. Arch Pathol 1972;93:76-81.
Smith GL, Christmas TJ: Interstitial ureteritis following cystectomy for interstitial cystitis. Br J Urol 1996;77:607-608.
Smith SD, Wheeler MA, et al: Urinary nitric oxide synthase activity and cyclic GMP levels are decreased with interstitial cystitis and increased with urinary infections. J Urol 1996;155:1432-1435.
Spanos C, Pang X, et al: Stress-induced bladder mast cell activation: implications for interstitial cystitis. J Urol 1997;157:669-672.
Staehelin L, Chalpowski F, et al: Luminal plasma membrane of the urinary bladder: 1. Three-dimensional reconstruction of freeze-etch images. J Cell Biol 1972;53:73.
Stamm WE: Relationship of interstitial cystitis to the urethral syndrome. Proceedings of the NIDDK Workshop on Interstitial Cystitis. Bethesda, Md, National Institutes of Health, August 28-29, 1987.
Stamm WE, Wagner KF, et al: Causes of the acute urethral syndrome in women. N Engl J Med 1980;303:409-415.
Steers WD, Tuttle JB: Neurogenic inflammation and nerve growth factor: Possible roles in interstitial cystitis. In Sant GR (ed): Interstitial Cystitis. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 67-76.
Stein PC, Santamaria PJ, et al: Evaluation of urothelial Tamm-Horsfall protein and serum antibody as a potential diagnostic marker for interstitial cystitis. J Urol 1993;150:1405-1408.
Stein PC, Torri A, et al: Elevated urinary norepinephrine in interstitial cystitis. Urology 1999;53:1140-1143.
Steinen BW, Diokno AC, et al: Complement C3, eosinophil cationic protein and symptom evaluation in interstitial cystitis. J Urol 1994; 151:350-354.
Stewart BH, Branson AC, et al: The treatment of patients with interstitial cystitis, with special reference to intravesical DMSO. Trans Am Assoc Genitourin Surg 1971;63:69-72.
Stewart BH, Branson AC, et al: The treatment of patients with interstitial cystitis with special reference to intravesical DMSO. J Urol 1972;107:377-380.
Stewan BH, Persky L, et al: The use of dimethyl sulfoxide (DMSO) in the treatment of interstitial cystitis. J Urol 1968;98:671-672.
Stewart BH, Shirley SW: Further experience with intravesical dimethyl sulfoxide in the treatment of interstitial cystitis. J Urol 1976;116:36-38.
Stone AR: Treatment of voiding complaints and incontinence in painful bladder syndrome. Urol Clin North Am 1991;18:317-325.
Stone AR, Vogelsang P, et al: Tamm-Horsfall protein as a marker in interstitial cystitis. J Urol 1992;148:1406-1408.
Stone NN: Nalmefene in the treatment of interstitial cystitis. Urol Clin North Am 1994;21:101-106.
Stout L, Gerspach JM, et al: Dimethyl sulfoxide does not trigger urine histamine release in interstitial cystitis. Urology 1995;46:653-656.
Sung JJY, Chung SCS, et al: Antibacterial treatment of gastric ulcers associated with *Helicobacter pylori*. N Engl J Med 1995;332:139-142.
Taub HC, Stein M: Bladder distention therapy for symptomatic relief of frequency and urgency: A ten year review. Urology 1994;43:36-39.
Teichman JMH, Nielsen-Omeis BJ: Potassium leak test predicts outcome in interstitial cystitis. J Urol 1999;161:1791-1796.
Teichman JMH, Nielsen-Omeis BJ, et al: Modified urodynamics for interstitial cystitis. Tech Urol 1997;3:65-68.
Theoharides TC: Hydroxyzine in the treatment of interstitial cystitis. Urol Clin North Am 1994;21:113-119.
Theoharides TC, Sant GR: Bladder mast cell activation in interstitial cystitis. Semin Urol 1991;9:74-87.
Theoharides TC, Sant GR: Hydroxyzine therapy for interstitial cystitis. Urology 1997;49(Suppl 5A):108-110.
Theoharides TC, Sant GR, et al: Activation of bladder mast cells in interstitial cystitis: A light and electron microscopic study. J Urol 1995; 153:629-636.
Tomaszewski JE, Landis JR, et al: Baseline associations among pathologic features and patient symptoms in the National Interstitial Cystitis Data Base. J Urol 1999;161(Suppl):28.
Trelstad RL: Glycosaminoglycans: Mortar, matrix, mentor. Lab Invest 1985;53:1-4.
Trinka PJ, Stanley BK, et al: Mast-cell syndrome: A relative contraindication for continent urinary diversion. J Urol 1993;149:506A.
Truong LD, Ostrowski ML, et al: Tamm-Horsfall protein in bladder tissue. Am J Surg Pathol 1994;18:615-622.
Turner JA, Deyo RA, et al: The importance of placebo effects in pain treatment and research. JAMA 1994;271:1609-1614.
Ueda T, Tamaki M, et al: Improvement in interstitial cystitis symptoms and problems incurred during treatment with oral IPD-1151T (suplatast tosilate). J Urol 2000;164:1917-1920.
Uehling DT, Kelley E, et al: Urinary glycosaminoglycan levels following induced cystitis in monkeys. J Urol 1988;139:1103-1105.
Utz DC, Zincke H: The masquerade of bladder cancer in situ as interstitial cystitis. Trans Am Assoc Genitourin Surg 1973;65:64-65.
Van De Merwe J, Kamerling R, et al: Sjogren's syndrome in patients with interstitial cystitis. J Rheumatol 1993;20:962-965.
Van Kerrebroeck PEV: Electrical stimulation in the management of interstitial cystitis. Urol Integrada Invest 1999;4:331-334.
Verhaak PFM, Kerssens JJ, et al: Prevalence of chronic benign pain disorder among adults: A review of the literature. Pain 1998;77:231-239.
Vliagoftis H, Dimitriadou V, et al: Estradiol augments while tamoxifen inhibits rat mast cell secretion. Int Arch Allergy Immunol 1992;98: 398-409.
Wabner CL, Pak CYC: Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors. J Urol 1993;149:1405-1408.
Wallack HI, Lome LG, et al: Management of interstitial cystitis with ileocecocystoplasty. Urology 1975;5:51-55.
Walsh A: Benzydamine: A new weapon in the treatment of interstitial cystitis. J Urol 1977a;68:43-44.
Walsh A: Interstitial cystitis: Observation on diagnosis and on treatment with anti-inflammatory drugs, particularly benzydamine. Eur Urol 1977b;3:216-217.
Walsh A: Interstitial cystitis. In Harrison JH, Gittes RF, Perlmutter AD, et al (eds): Campbell's Urology, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders. 1978, pp 693-707.
Walsh A: Cystolysis (supra-trigonal denervation) for intractable interstitial cystitis. Urologists' Correspondence Club 1985;142.
Walsh A: Historical perspectives. In Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ, Wein AJ (eds): Interstitial Cystitis. London, Springer-Verlag, 1990, pp 17-21.
Warren JW: Interstitial cystitis as an infectious disease. Urol Clin North Am 1994;21:31-39.
Warren JW, Horne LM, et al: Pilot study of sequential oral antibiotics for the treatment of interstitial cystitis. J Urol 2000;163:1685-1688.
Waxman JA, Sulak PJ, et al: Cystoscopic findings consistent with interstitial cystitis in normal women undergoing tubal ligation. J Urol 1998;160:1663-1667.
Weaver RG, Dougherty TF, et al: Recent concepts of interstitial cystitis. J Urol 1963;89:377-383.
Webster GD: Doctor's forum. ICA Update 1993; summer:3.
Webster GD, MacDiarmid SA, et al: Impact of urinary diversion procedures in the treatment of interstitial cystitis and chronic bladder pain. Neurourol Urodyn 1992;11:417.

Webster GD, Maggio MI: The management of chronic interstitial cystitis by substitution cystoplasty. J Urol 1989;141:287-291.
Wei DC, Politano VA, et al: The association of elevated urinary total to sulfated glycosaminoglycan ratio and high molecular mass hyaluronic acid with interstitial cystitis. J Urol 2000;163:1577-1583.
Wein AJ, Broderick GA: Interstitial cystitis: Current and future approaches to diagnosis and treatment. Urol Clin North Am 1994;21:153-161.
Wein AJ, Hanno PM, et al: Interstitial cystitis: An introduction to the problem. In Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ. Wein AJ (eds): Interstitial Cystitis. London, Springer-Verlag, 1990, pp 3-15.
Weisman MH, McDanald EC, et al: Studies of the pathogenesis of interstitial cystitis, obstructive uropathy, and intestinal malabsorption in a patient with systemic lupus erythematosus. Am J Med 1981;70:875-881.
Weiss JP, Neville EC: Hyperbaric oxygen: Primary treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. J Urol 1989;142:43-115.
Weiss JP, Wein AJ, et al: Sigmoidocystoplasty to augment bladder capacity. Surg Gynecol Obstet 1984;159:377-380.
Wesselmann U, Burnen AL, et al: The urogenital and rectal pain syndromes. Pain 1997;73:269-294.
Wheeler MA, Smith SD, et al; Effect of long-term oral L-arginine on the nitric oxide synthase pathway in the urine from patients with interstitial cystitis. J Urol 1997;158:2045-2050.
Whitmore KE: Self-care regimens for patients with interstitial cystitis. Urol Clin North Am 1994;21:121-130.
Wilkins EGL, Payne SR, et al: Interstitial cystitis and the urethral syndrome: A possible answer. Br J Urol 1989;64:39-44.
Wilson CB, Leopard J, et al: Selective type IV collagen defects in the urothelial basement membrane in interstitial cystitis. J Urol 1995; 154:1222-1226.
Wishard WN, Nourse MH, et al: Use of clorpactin WCS90 for relief of symptoms due to interstitial cystitis. J Urol 1957;77:420-423.
Worth PHL: The treatment of interstitial cystitis by cystolysis with observations on cystoplasty. A review after 7 years. Br J Urol 1982;52: 232.
Worth PHL, Turner-Warwick R: Interstitial cystitis. (Letter.) BMJ 1972;April 8:111-112.
Worth PHL, Turner-Warwick R: The treatment of interstitial cystitis by cystolysis with observations on cystoplasty. Br J Urol 1973;45:65-71.
Wyndaele JJ: The normal pattern of perception of bladder filling during cystometry studied in 38 young healthy volunteers. J Urol 1998;160: 479-481.
Yoshimura N, de Groat WC: Increased excitability of afferent neurons innervating rat urinary bladder after chronic bladder inflammation. J Neurosci 1999;19:4644-4653.
Yun SK, Laub DJ, et al: Stimulated release of urine histamine in interstitial cystitis. J Urol 1992;148:1145-1148.
Zeidman EJ, Helfrick B, et al: Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for refractory interstitial cystitis. Urology 1994;43:121-124.
Zermann DH, Ishigooka M, et al: Postoperative chronic pain and bladder dysfunction: Windup and neuronal plasticity–do we need a more neurourological approach in pelvic surgery? J Urol 1998;160:102-105.
Zermann DH, Ishigooka M, et al: Neurourological insights into the etiology of genitourinary pain in men. J Urol 1999;161:903-908.
Zuraw BL, Sugimoto S, et al: Activation of urinary kallikrein in patients with interstitial cystitis. J Urol 1994;152:874-878.

17
ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL: LAS ENFERMEDADES CLÁSICAS

Richard E. Berger
Jay C. Lee

Tendencias

Localización de los contactos

Uretritis
- Uretritis gonocócica en el hombre
- Uretritis no gonocócica en el hombre

Epididimitis
- Etiología
- Diagnóstico
- Tratamiento

Úlceras genitales
- Herpes genital

Sífilis
- Etiología
- Estadios clínicos
- Diagnóstico
- Tratamiento

Linfogranuloma venéreo
- Etiología
- Diagnóstico
- Tratamiento

Chancroide (chancro blando)
- Etiología
- Diagnóstico
- Tratamiento

Granuloma inguinal
- Etiología
- Diagnóstico
- Tratamiento

Verrugas genitales

Escabiosis (sarna)
- Etiología
- Síntomas y diagnóstico
- Tratamiento

Pediculosis púbica
- Etiología
- Diagnóstico
- Tratamiento

Molusco contagioso
- Etiología
- Diagnóstico
- Tratamiento

Hepatitis e infecciones entéricas

Proctitis

A partir de la década de 1970, se registró un aumento de la incidencia y la variedad de las enfermedades de transmisión sexual (ETS) conocidas. Además de las cinco enfermedades venéreas clásicas (sífilis, gonorrea, chancroide, granuloma inguinal y linfogranuloma venéreo), se ha demostrado que enfermedades como "epididimitis idiopática", síndrome de Reiter, neumonía infantil, síndrome uretral femenino y SIDA son enfermedades de transmisión sexual. El rápido aumento de afecciones como el herpesvirus genital, las verrugas genitales y el SIDA ha llegado a causar pánico entre la población sexualmente activa. En 1998, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de los Estados Unidos estimaron en 2 millones los casos que referían tener ETS, y en 22 millones las personas de 18 a 59 años de edad que refirieron haber padecido una ETS a lo largo de su vida (Brackbill y col., 1999).

El aumento explosivo en la incidencia de las ETS fue acompañado por una explosión de información acerca de estas enfermedades. El recambio de información ha sido excesivamente rápido. Lo que se considera exacto hoy, puede ser incorrecto mañana. Los cambios se deben a los adelantos en las técnicas de diagnóstico, los métodos de tratamiento e incluso las mutaciones en los microorga-

nismos causales de las ETS. Las modificaciones en la conducta sexual también llevaron a que las ETS afecten a más personas de muy diversos grupos socioeconómicos y étnicos.

El médico que trata las ETS debe asegurarse de que los métodos de diagnóstico y tratamiento que utiliza reflejen los últimos conocimientos en el tema. CDC actualiza periódicamente las recomendaciones para el tratamiento de las ETS. Los cambios que ocurran en el ínterin deben provenir de una revisión de la literatura actualizada. El diagnóstico y el tratamiento correctos de una ETS le permitirán al médico incluir no solo al paciente sino también a su pareja sexual y posiblemente a los hijos por nacer.

Paradójicamente, la conducta inadecuada de algunos agentes de salud constituye uno de los principales obstáculos en el tratamiento de las ETS. Todo el personal de atención médica debe tener una actitud de cuidado y comprensión y no de juicio hacia el paciente con ETS. Muchos pacientes se avergüenzan o se sienten culpables de su enfermedad. A veces les resulta difícil buscar ayuda porque creen que recibirán un sermón sobre ética sexual o que la actitud del médico o de la enfermera los hará sentir indeseables como pacientes. Es esencial que los agentes de salud se dirijan al paciente con comprensión y sensibilidad; de lo contrario, se corre el riesgo de que no regrese para su tratamiento y que sus parejas sexuales nunca sean tratadas.

El registro de la historia sexual es una de las tareas más difíciles en la atención de las ETS. A veces, aclarar las cosas desde un comienzo puede ayudar a que tanto el médico como el paciente se sientan más cómodos (p. ej., "para darle una mejor atención necesito formularle algunas preguntas específicas acerca de su estilo de vida y su conducta sexual", o "entiendo que la conducta sexual es algo muy personal, pero debo formularle algunas preguntas para que podamos saber si usted corre el riesgo de adquirir ciertas afecciones, como la infección por HIV u otras enfermedades de transmisión sexual". El médico debe formular preguntas específicas sin hacer juicios de valor y en un lenguaje comprensible para el paciente. En lugar de preguntar: "¿Es usted homosexual?", es más apropiado preguntar: "¿Usted tiene relaciones sexuales con hombres, con mujeres o con ambos?". La obtención de la historia debe considerarse no solo un modo de reunir información, sino también una oportunidad para educar al paciente. El objetivo final es ayudarlo a aprender a evaluar su propio riesgo y brindarle la información necesaria para que pueda tomar decisiones acerca de su conducta futura (Kassler y Cates, 1992).

TENDENCIAS

Las ETS son más frecuentes en personas jóvenes, sexualmente activas. La incidencia de las ETS disminuye con la edad (Bell y Hein, 1984). Como resultado del aumento de la natalidad a fines de la Segunda Guerra Mundial y del consiguiente aumento de la población en la segunda generación, el grupo de personas sexualmente activas ha ido en aumento. También están aumentando las consecuencias más trágicas de las ETS, ya que algunas de éstas, como los embarazos ectópicos y el carcinoma cervical, pueden aparecer años después de la exposición a la ETS (Beral, 1974). Aunque la amenaza de la infección por HIV es mayor, las conductas de alto riesgo siguen siendo prevalentes.

Los índices continúan siendo más elevados en los varones que en las mujeres (Bell y Hein, 1984). El porcentaje aparentemente mayor de ETS en hombres puede deberse al hecho de que los síntomas y signos son más obvios en éstos, de manera que los hombres buscan atención médica y son diagnosticados con más frecuencia. También es posible que los hombres tengan más parejas sexuales que las mujeres (Sorensen, 1972; Hunt, 1974). Algunas ETS (sífilis, hepatitis, gonorrea y HIV) son mucho más frecuentes en hombres homosexuales que en hombres heterosexuales (Crawford y col., 1937; William, 1981; Bell y Hein, 1984).

Las ETS se están tornando más frecuentes en las mujeres. Más mujeres comienzan sus relaciones sexuales a edades tempranas, y el número de posibles parejas sexuales de la mujer está aumentando. Este cambio de conducta ha llevado a un aumento proporcional de las ETS en la mujer, como también de las serias consecuencias que se asocian con éstas: enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), infertilidad y embarazo ectópico (Bell y Hein, 1984).

Los factores socioeconómicos influyen en la prevalencia y los tipos de ETS. Entre las personas de nivel socioeconómico más bajo los índices de morbilidad son los más altos; en los Estados Unidos, los norteamericanos de origen asiático son los que tienen el menor registro de incidencia de ETS; los de origen africano tienen el registro más alto, y los de raza blanca ocupan la categoría intermedia (Pedersen y Bonin, 1971). Si bien hay una disminución en los índices de ETS, algunas están aumentando. Ha habido un fuerte aumento de ETS en grupos minoritarios de la población heterosexual urbana de bajos recursos (Kassler y Cates, 1992). Los estudios sugieren que el uso ilegal de drogas, que a menudo se asocia con conductas sexuales de alto riesgo, puede contribuir al aumento de las ETS en algunas poblaciones (Rolfs y col., 1990).

Algunos tipos de ETS parecen afectar a ciertos grupos más que a otros (Crawford y col., 1937). Las cepas de gonorrea que causan enfermedad sistémica son más comunes entre los norteamericanos africanos que entre los blancos (Knapp y col., 1978). El herpes genital es más común en los blancos que en los negros. El índice de ETS es mayor en las poblaciones urbanas que en las rurales.

Los adolescentes son los que tienen el mayor riesgo de exposición a las ETS. Tienden a negar que sus parejas padezcan alguna ETS y a tener relaciones sexuales espontáneas y no premeditadas. Los adolescentes tienen conductas sexuales inseguras y experimentan con sustancias como el alcohol y la marihuana que alteran sus prácticas sexuales y los ponen en situaciones de mayor riesgo (Staton y col., 1999). Los factores biológicos también desempeñan un papel importante. En la pubertad, el epitelio columnar uterino se extiende desde el conducto endocervical hacia la vagina, sin estar protegido por el moco cervi-

cal. Este epitelio es el sitio primario de invasión de *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* (Ostergard, 1977; 1997).

La infección por HIV ha cambiado la educación del público y las prácticas de "sexo seguro". Los estudios a fines de la década de 1990 demostraron un aumento en el uso de métodos protectores de barrera y una disminución de la incidencia de ETS. Los nuevos desarrollos farmacéuticos permiten que los pacientes con HIV vivan más años. Sin embargo, aún no existe cura. Como existen medicamentos que pueden prolongar la vida del paciente con HIV, se tiende a creer erróneamente que ésta ya no es una amenaza tan grave. Los estudios actuales demuestran que las prácticas sexuales seguras están disminuyendo (Kalichman y col., 1998).

LOCALIZACIÓN DE LOS CONTACTOS

El examen y el tratamiento de las parejas sexuales son esenciales para evitar la reinfección, para prevenir las complicaciones en la pareja y para limitar la diseminación de la enfermedad en la comunidad. Debido a que la mayoría de los estudios microbiológicos tienen una sensibilidad menor del 100% y el riesgo de infección en la pareja habitual es alto, ésta debe ser tratada independientemente del resultado de los cultivos. Ello es especialmente importante en el caso de la infección por *C. trachomatis*, que tiene un alto índice de infección asintomática. **La pareja sexual (en especial en infecciones como sífilis, *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*) debe ser tratada basándose en el contacto. Si se tratara a la pareja solo en el caso de que presentara síntomas, el 50% de los pacientes quedarían sin tratamiento** (Johnson, 1979). **Más aún, si se realizaran cultivos de las parejas, y éstas se trataran únicamente en caso de obtener resultados positivos, se perdería el seguimiento de los pacientes, que podrían reinfectar a sus parejas, y tener mayor riesgo de posibles consecuencias graves de la infección** (Ramstedt y col., 1991).

Alrededor del 60% de los pacientes que tienen una ETS excperimentarán al menos otra. Por esto se recomienda examinar al paciente y a sus parejas buscando otras ETS susceptibles de tratarse (Wentworth y col., 1973). El control de una ETS se basa en los siguientes conceptos:

1) Educar a las personas en riesgo sobre los modos de transmisión de la enfermedad y los medios para reducir el peligro de transmisión.
2) Detección de la infección en personas asintomáticas y en personas sintomáticas que posiblemente no se acerquen a buscar atención médica para el diagnóstico y el tratamiento.
3) Diagnóstico y tratamiento efectivo de los pacientes infectados.
4) Evaluación, tratamiento y consejo de las parejas sexuales con ETS.

El diagnóstico de una ETS debe considerarse un "episodio centinela" que refleja una actividad sexual no segura. En pacientes con episodios múltiples de ETS debe intensificarse la información sobre los métodos de reducir el riesgo. Romper la cadena de transmisión es crucial para el control de las ETS. Los urólogos deben asegurarse de que las parejas sexuales, incluidas aquellas que no tengan síntomas, sean derivadas para su evaluación. Algunos estudios sugieren que el tratamiento de todas las parejas sexuales regulares aun sin ser examinadas, disminuye en gran medida los índices de reinfección (Ramstedt y col., 1991).

URETRITIS

Uretritis gonocócica en el hombre (cuadro 17-1)

La uretritis gonocóccica (UG) se asocia con el diplococo gramnegativo *N. gonorrhoeae.* El período de incubación de la UG varía entre de 3 y 10 días, pero son frecuentes las excepciones. Por ejemplo, algunas cepas de gonococos producen síntomas en un período tan corto como 12 horas y otras pueden tardar hasta 3 meses en manifestarse (Harrison y col., 1984).

Epidemiología

Si bien ha disminuido el índice general de gonorrea desde 1986, sigue siendo la enfermedad transmisible con mayor registro en los Estados Unidos. La gonorrea es aún muy frecuente en adolescentes y en minorías raciales y étnicas. La mayor parte de los casos de UG se adquiere durante el acto sexual. En el hombre, el riesgo de adquirir gonorrea durante un solo episodio de contacto sexual con una pareja infectada es de alrededor del 17% (Greenberg, 1979). Este riesgo se incrementa paralelamente al número de contactos sexuales con una pareja infectada. Los hombres no circuncidados pueden tener mayor riesgo de contraer gonorrea (Cook y col., 1994). Hay evidencia de que el gonococo puede transmitirse no solo por contacto vaginal directo, sino también por el sexo oral con una pareja que tiene infectada la faringe (Lafferty y col., 1997). Algunos casos de gonorrea han sido adquiridos por contacto con secreciones sin penetración vaginal.

Síntomas y signos

Clásicamente, la UG produce secreción uretral y ardor al orinar. La secreción suele ser profusa y purulenta, aunque puede ser escasa e incluso estar ausente. **La UG es asintomática en el 40 al 60% de los contactos de parejas con gonorrea diagnosticada** (Crawford y col., 1937; Portnoy y col., 1974; John y Donald, 1978). **Sin tratamiento, incluso la gonorrea sintomática mejora, pero el huésped puede convertirse en portador y ser potencialmente infectante** (McCutchan, 1981).

Prevención

La gonorrea puede prevenirse con el uso regular de preservativos y con antibióticos poscontacto y la aplica-

Cuadro 17-1. *Uretritis clásica*

	Gonorrea	*Chlamydia*
Microorganismo	*Neisseria gonorrhoeae*	*Chlamydia trachomatis*
Tipo de organismo	Diplococo gramnegativo	Anaerobio facultativo intracelular
Período de incubación	3-10 días	1-5 semanas
Secreción uretral	Generalmente profusa, purulenta	Generalmente escasa
Portadores asintomáticos	40-60%	40-60%
Estudios de diagnóstico	Reacción en cadena/ligandos	Reacción en cadena de la polimerasa/ligandos
Otros estudios	Tinción de Gram Cultivo	Cultivo Inmunoensayo
Tratamiento recomendado	Ceftriaxona 125 mg IM una dosis *más* Azitromicina 1 g oral *o* Doxiciclina 100 mg oral dos veces al día × 7 días	Azitromicina 1 g oral o Doxiciclina 100 mg oral dos veces al día × 7 días
Tratamiento alternativo	Cefixima 400 mg oral *o* Ciprofloxacina 500 mg oral *o* Ofloxacina 400 mg oral *más* Azitromicina 1 g oral *o* Doxiciclina 100 mg oral dos veces al día × 7 días	Eritromicina 500 mg PO cuatro veces al día × 7 días o Eritromicina etilsuccinato 800 mg oral cuatro veces al día × 7 días o Ofloxacina 300 mg oral dos veces al día × 7 días

ción intravaginal de antisépticos y antibióticos. Los preservativos previenen la gonorrea adquirida por vía uretral, como también la infección por HIV y otras infecciones, pero a pesar de ello, muchos hombres aún no utilizan esta protección (Hooper y col., 1978). Con la aparición del SIDA, sin embargo, aumentó el uso de preservativos (Ostergaard, 1997).

Lamentablemente, el empleo indiscriminado de antibióticos preventivos puede llevar al desarrollo de cepas resistentes de gonococos (Harrison, 1979). Los investigadores están trabajando para desarrollar una inmunización contra la *N. gonorrhoeae* (Marx, 1980; Fletcher, 2001).

Diagnóstico

Los estudios de laboratorio son esenciales para el diagnóstico correcto de la gonorrea. Es muy importante recolectar muestras no contaminadas, ya que la infeción gonocócica afecta a sitios como la uretra, que tienen una extensa flora bacteriana normal. Las muestras uretrales deben tomarse del interior de la uretra misma, y no de gotas de secreciones. Las muestras se recolectarán con un hisopo uretrogenital embebido en alginato de calcio (Calgiswab®, Inolex®), por lo menos una hora (preferentemente 4 horas) después que el paciente haya orinado. El hisopo se inserta entre 2 y 4 cm dentro de la uretra y se hace girar suavemente. Se evitarán los hisopos de algodón por su efecto bactericida (Kellogg y col., 1976). Si hay antecedentes de contacto oral-genital, se tomarán también muestras de la faringe. En las mujeres y en los hombres homosexuales se obtendrán muestras rectales. Los hisopos deben inocularse directamente en el medio de cultivo. El mismo hisopo se puede usar para la coloración de Gram. Si esto no fuera posible, deben tomarse dos muestras. El hisopo se hará girar suavemente sobre el portaobjetos para evitar que los glóbulos blancos se rompan si ejerce fuerza. Luego el portaobjetos es fijado con calor, secado al aire y examinado inmediatamente. El personal de laboratorio entrenado para leer las tinciones de Gram puede hacer el diagnóstico de gonorrea con una especificidad del 99% y una sensibilidad del 95% (Granato y col., 1981).

Como el gonococo es un microorganismo extremadamente friable, el método de diagnóstico recomendado es colocar el hisopo uretral directamente en el medio de Thayer-Martin modificado y el de la ciudad de Nueva York (Thayer y Martin, 1964; Riccardi y Felman, 1979; Granato y col., 1981). Cuando no sea posible colocar directamente la muestra, se utilizará un medio de transporte para trasladarla al laboratorio (James-Holmquest y col., 1973). Existen diversas pruebas serológicas y de anticuerpos fluorescentes para el diagnóstico, pero la alta sensibilidad y especificidad de la tinción de Gram hace que en la mayoría de los casos las demás pruebas no sean necesarias (Harrison y col., 1984). La detección de anticuerpos contra la gonorrea puede ser útil (Brackbill y col., 1999) para el diagnóstico de una infección cervical por gonococos en la mujer (Staton y col., 1999), para el diagnóstico de proctitis gonocócica en hombres homosexuales (Kalichman y col., 1998) y en casos en los que se requiera un transporte prolongado de la muestra (Stamm, 1986). Se han desarrollado nuevas pruebas de DNA con igual o mayor sensibilidad y especificidad que el cultivo (Koumans y col., 1998, Modarress y col., 1999).

Tratamiento

Inicialmente, la UG se trataba instilando agentes antisépticos dentro de la uretra (Kampmeier, 1983). A mediados de la década de 1930, se utilizaron con éxito las sulfamidas, pero se desarrolló resistencia rápidamente (Dees y Colston, 1973; Campbell, 1944). Durante la década de 1940, la UG se trató eficazmente con penicilina. Desde entonces, la cantidad de penicilina necesaria para

tratar la gonorrea fue aumentando (Harrison y col., 1978). En 1976 el gonococo adquirió un plásmido productor de penicilinasa, lo cual hace que algunas cepas sean totalmente resistentes a la penicilina (John y Donald, 1978). Desde 1972, el CDC ha establecido las recomendaciones para el tratamiento de la gonorrea.

El resumen de las recomendaciones actuales de CDC para el tratamiento de la gonorrea se presenta en el cuadro 17-1. **La ceftriaxona es la droga de elección recomendada en la actualidad para el tratamiento de todas las infecciones gonocócicas no complicadas de faringe, anorrectales, cervicales o uretrales** (Workowski, 2000). La penicilina y las tetraciclinas no se aconsejan para el tratamiento primario por la alta resistencia del gonococo a estos agentes en los Estados Unidos. Sin embargo, la recomendación actual para el tratamiento de la UG incluye un derivado de la tetraciclina, azitromicina o ofloxacina, debido a que cerca del 30% de los hombres con UG están infectados también con *C. trachomatis*, que no es sensible a la ceftriaxona (Workowski, 2000).

Uretritis no gonocócica en el hombre

La incidencia de uretritis no gonocócica (UNG) en el hombre ha aumentado con mayor rapidez que cualquier otra ETS, con excepción quizá del herpes simple II y las verrugas genitales (Aral y Holmes, 1984). En 1972, la UNG superó en frecuencia a la gonorrea y se convirtió en el diagnóstico más frecuente entre las consultas médicas, con una incidencia 2,5 veces mayor que la UG (Thompson y Washington, 1983). La morbilidad de la infección clínica y las complicaciones de la UNG pueden ser mayores que para la gonorrea. Pero, como las UNG a menudo no son comunicadas a las autoridades de salud, las parejas sexuales de los pacientes infectados no suelen ser examinadas o tratadas. Es probable, por lo tanto, que la incidencia de UNG y de las infecciones asociadas continúe en aumento. La UNG afecta a hombres de nivel socioeconómico más alto con más frecuencia que la UG (Wiesner, 1977). Entre los homosexuales es más común la uretritis gonocócica que la no gonocócica.

Etiología

La UNG es un síndrome con varias causas y no un diagnóstico etiológico (véase cuadro 17-1). El patógeno más importante y potencialmente el más peligroso causante de la UNG es ***C. trachomatis, de la cual dependen entre el 30 y el 50% de los casos*** (Alani y col., 1977; bowie et al, 1977b, Segura y col., 1977; Wong y col., 1977; Bowie, 1978; Csango, 1978; Perroud and Miedzybrodzka, 1978; Ripa y col., 1978; Swartz y col., 1978; Terho, 1978a, 1978b; Coufalik y col., 1979; Lassus y col., 1979; Taylor-Robinson y McCormack, 1980). Bowie y col. (1977a) resume la evidencia a favor de *C. trachomatis* en la etiología de la UNG:

1. La clamidia se puede aislar de la uretra en 25 a 60% de los hombres con UNG (Alani y col., 1977; Bowie y col., 1977b; Segura y col., 1977, Wong y col., 1977; Csango, 1978; Paavonen y col., 1978; Perroud y Miedzybrodzka, 1978; Ripa y col., 1978; Swartz y col., 1978; Terho, 1978a, 1978b; Coufalik y col., 1979; Lassus y col., 1979; Taylor-Robinson y McCormack, 1980). Se puede demostrar la conversión y formación de anticuerpos inmunoglobulina M (IgM) contra *C. trachomatis* en el hombre afectado de UNG con cultivos uretrales positivos para el microorganismo.
2. Hasta el 80% de los contactos sexuales de un hombre con *C. trachomatis* tendrán también *C. trachomatis* (Linder, 1911; Holmes y col., 1975; Richmond y Sparling, 1976).
3. Se puede demostrar una respuesta diferente al tratamiento entre los casos negativos y positivos para clamidia (Handsfield y col., 1975; Bowie y col., 1976; Coufalik y col., 1979).
4. En hombres infectados simultáneamente por gonococos y clamidias (Richmond y col., 1972; Oriel y col., 1975; Alani y col., 1977; Segura y col., 1977; Vaughb-Jackson y col., 1977; Bowie, 1978; Terho, 1978a, 1978b) y tratados con penicilina, a la que la clamidia no es sensible, se desarrolla uretritis posgonocócica.

Se puede encontrar *C. trachomatis* en muestras uretrales en 25 a 60% de los hombres heterosexuales con UNG, en 4 a 40% de los hombres con gonorrea y en 0 a 7% de los hombres vistos en consultorios de ETS sin síntomas de uretritis (Schachter, 1978; Urban y col., 1997). Si bien la infección asintomática parece ser infrecuente entre los hombres que acuden a consultorios de ETS, ésta se ve en el 50% de los contactos de mujeres con infección cervical por clamidia (Thelin y col., 1980). ***El 40% de las EPI en los Estados Unidos son causadas por C. trachomatis*** (Brunham, 1984).

Entre el 20 y el 50% de los hombres con UNG pueden estar infectados con *Ureaplasma urealyticum*. Es difícil interpretar la información acerca del papel patógeno de *U. urealitycum* en la etiología de la UNG porque la colonización genital con este microorganismo es directamente proporcional al número de parejas sexuales previas del paciente. Con tres a cinco contactos, las muestras del 40% de los hombres y del 70% de las mujeres tendrán *Ureaplasma* (Taylor-Robinson y McCormack, 1980). La evidencia del papel de *U. urealyticum* en la UNG proviene de varias fuentes. Estudios de selección para *U. urealyticum* y *Mycoplasma hominis* en pacientes con otras ETS demostraron una alta prevalencia de cultivos positivos (Koch y col., 1997). Cuando se examina a hombres relativamente con pocas parejas sexuales y sin antecedentes de uretritis, el índice de aislamientos de *U. urealyticum* aislados es significativamente mayor en aquellos con cultivos negativos para clamidias que en los que tienen cultivos positivos (Bowie y col., 1977a). Los estudios de tratamiento revelaron también el papel patogénico de *Ureaplasma*. Bowie y col. (1976) comprobaron que los hombres con uretritis negativa para *C. trachomatis* y positiva para *U. urealyticum* responden mal a las sulfonamidas pero bien al aminociclitol, al que *U. urealyticum* es sensible pero *C. trachomatis* no. Se ha demostrado también que la UNG persiste en un grupo de pacientes clamidia-negativos con UNG que tienen persis-

tencia de Ureaplasma (Swartz y col., 1978; Root y col., 1980; Stimson y col., 1981). Más aún, la inoculación endouretral de *Ureaplasma* en primates no humanos produjo uretritis (Taylor-Robinson y McCormack, 1980). Algunos serotipos de *U. urealyticum* pueden ser más patógenos que otros.

En 20 a 30% de los casos de uretritis aguda en los varones no es posible determinar la causa. Aunque estos pacientes puedan mejorar o incluso curarse con antibióticos, la causa de su inflamación uretral no puede determinarse en forma definitiva (Bowie y col., 1981). No se ha demostrado de manera convincente que el virus del herpes simple (HSV) (Holmes y col., 1975), el citomegalovirus o algún otro microorganismo esté asociado con la mayor parte de estos casos (Bowie y col., 1977a; Swartz y col., 1978). En otros estudios, se examinó a *Mycoplasma genitalium* (Hooton y col., 1988; Taylor-Robinson y col., 1993) y a *Trichomonas vaginalis* (Krieger y col., 1993; Joyner y col., 2000) y se los relacionó con UNG clamidia-negativas.

No hay evidencia de que las bebidas con cafeína o con alcohol puedan causar uretritis; tampoco se ha demostrado que ésta sea consecuencia de escoriaciones. Hay evidencia de que el hábito de fumar cigarrillos puede ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de UNG (Pessione y col., 1988). Smith y col. (1987) demostraron que quienes están circuncidados tienen una probabilidad 1,6 veces mayor de padecer UNG que los soldados en servicio no circuncidados. Hernández y col. (1988) encontraron que el acto sexual con penetración genital-oral aumentó significativamente el riesgo de UNG clamidia-negativa, ureaplasma-negativa, no así el coito anal.

Diagnóstico

El período de incubación de la UNG es de 1 a 5 semanas, pero puede ser mayor. Los síntomas más comunes son disuria y secreción uretral. El diagnóstico de UNG requiere la demostración de uretritis y la exclusión de infección por *N. gonorrhoeae*. ***La secreción uretral es generalmente escasa; sin embargo, puede ser espesa y purulenta. En algunos casos el paciente se queja de prurito uretral, sin secreción*** (Jacobs y Kraus, 1975). Es frecuente la infección asintomática, en especial entre los contactos de mujeres con infección conocida por clamidias.

Lo ideal es examinar al paciente con sospecha de uretritis después de 4 horas de continencia urinaria para poder demostrar la secreción de manera fehaciente. En la coloración de Gram de un hisopado uretral, más de 4 leucocitos polimorfonucleares por campo en cinco campos de inmersión en aceite de 1.000 aumentos se correlaciona con uretritis. Alternativamente, la presencia de 15 o más leucocitos polimorfonucleares en cinco campos al azar de 400 aumentos en el sedimento por centrifugación de la primera orina se correlaciona con uretritis (Bowie, 1978; Swartz y col., 1978). El examen de orina con tiras reactivas de la esterasa leucocitaria (leukocyte esterase dipstick-LED) puede ser útil con propósitos de screening. Un resultado positivo en ausencia de infección vesical sugiere uretritis, y deben realizarse pruebas más específicas para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* (Bell, 1990; Ferris y col., 1991). ***Cuando se sospecha una uretritis pero no se puede detectar inflamación uretral, debe examinarse al paciente, antes de la primera micción de la mañana.*** Simmons (1978) encontró que de 200 varones con síntomas genitourinarios sin uretritis en el examen inicial, en 108 se diagnosticó uretritis después de ser examinados por la mañana temprano.

Se deben realizar cultivos para detectar *C. trachomatis* cuando sea posible. Como *C. trahomatis* es un parásito intracelular del epitelio cilíndrico, se debe tomar la muestra para el cultivo de un hisopado endouretral y no del exudado uretral o de la orina. La muestra se obtiene cuidadosamente de 2 a 4 mm del interior de la uretra y se coloca en un medio especial de transporte. Luego se puede congelar a –70°C y almacenar, o mantener a 4°C y llevar al laboratorio, donde debe ser rápidamente inoculada. Los resultados preliminares del cultivo están disponibles 2 a 3 días después de la inoculación. Muchos médicos creen que los cultivos son innecesarios, pero *C. trachomatis* es un patógeno peligroso y el resultado de los cultivos puede servir como guía terapéutica y como prueba de la curación.

Debido a que puede ser difícil obtener resultados exactos, económicos y rápidos de los cultivos celulares, se han desarrollado otras pruebas diagnósticas. Las pruebas directas de anticuerpos fluorescentes (DFA) identifican rápidamente a los cuerpos elementales de *C. trachomatis* utilizando anticuerpos monoclonales específicos para clamidia conjugados a una tintura fluorescente. El hisopado uretral se coloca sobre un portaobjetos y se mantiene a la temperatura del ambiente hasta la tinción. El inmunoensayo enzimático (EIA) (enzyme immunoassay) también puede emplearse para detectar rápidamente infecciones por clamidias. Se coloca un hisopado uretral en un medio de transporte y de esta manera puede ser mantenido a la temperatura del ambiente durante varios días para su evaluación. Un cambio de color cuando la muestra es observada en el espectofotómetro indica un resultado positivo. Los resultados pueden obtenerse en 24 horas. La DFA es algo más específica que la EIA, pero los resultados son comparables entre sí (Stamm, 1988; Grossman y col., 1991). Al interpretar una prueba diagnóstica en una población específica es importante considerar el valor predictivo de un resultado positivo y de un resultado negativo. Se debe ser cauteloso en la interpretación de los resultados de una prueba en poblaciones con baja prevalencia (menor al 7%). Los resultados positivos inesperados se han de confirmar con métodos más específicos, como el cultivo. Por ejemplo, las pruebas DFA o EIA tienen una sensibilidad del 81% y una especificidad del 98%; el valor predictivo de un resultado positivo será del 81% si la prevalencia de la enfermedad es del 16,8%. Pero si la prevalencia de la enfermedad es del 2,5 % (muchas veces en el marco de un consultorio privado), el valor predictivo de un resultado positivo será solo del 50%. Por lo tanto las pruebas para clamidias que no incluyan cultivos darán mayor número de falsos positivos en los grupos de bajo riesgo que en los grupos de alto riesgo (Ridgway y Taylor-Robinson, 1991).

Se ha desarrollado un sistema de prueba de quimioluminiscencia intensificada de ácido nucleico. Esta prueba detecta la presencia del RNA ribosómica específico de clamidia. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una prueba nueva altamente específica para fluorescencia de ácidos nucleicos de clamidia (Quinn, 1995; Deguchi y col., 1996). Un problema potencial es la contaminación con DNA extraño (Ridgway y Taylor-Robinson, 1991). Se puede medir serológicamente un aumento del título de anticuerpos o una respuesta de IgM a *C. trachomatis*. Un título bajo de anticuerpos contra clamidia, sin embargo, solo indica una infección en el pasado (Potts, 1992). Krieger y col. (1988) documentaron que el 25% de los hombres con UNG persistente clamidia-negativa tenían anormalidades estructurales en el tracto urinario. Todos estos pacientes fueron identificados con estudios de flujo urinario.

Tratamiento

La UNG es un síndrome que puede ser causado por microorganismos muy diversos, que responden de manera diferente a los tratamientos. Por tal motivo, los resultados de las pruebas de tratamiento no son uniformes. Las recomendaciones actuales de tratamiento de la UNG se basan en la infección por clamidias y se exponen en el cuadro 17-1. Si bien las quinolonas son antibióticos adecuados para el tratamiento de la uretritis gonocócica, su uso es menos eficaz que la doxiciclina para las uretritis no específicas. Las quinolonas tienen cierta actividad contra *C. trachomatis* (Bowie y col., 1986).

El tratamiento de elección es la azitromicina, 1 g por vía oral en una sola dosis, o la doxiciclina 100 mg por vía oral dos veces por día durante 7 días (Stamm y col., 1995). Los regímenes alternativos son la ofloxacina, 300 mg por vía oral dos veces por día durante una semana; la eritromicina base, 500 mg por vía oral cuatro veces al día durante una semana; el etilsuccinato de eritromicina 800 mg cuatro veces por día durante una semana, o el sulfisoxazol, 500 mg por vía oral cuatro veces al día durante 10 días. La doxiciclina y la azitromicina son similares en eficacia y en toxicidad. No se ha establecido el grado de seguridad de la azitromicina en menores de 15 años de edad.

La causa de la uretritis es el mejor indicador de la respuesta al tratamiento. Los hombres con *C. trachomatis* responden mejor al tratamiento, y los hombres sin *C. trachomatis* ni *U. urealyticum* responden peor (Bowie y col., 1981).

En ausencia de cultivos, se debe sospechar que *C. trachomatis* es la causa de la UNG. Se la puede aislar en el 30 al 60% de las parejas femeninas de hombres con UNG (Oriel y col., 1975; Alani y col., 1977). Por lo tanto, como parte del manejo de una uretritis se debe hacer el mayor esfuerzo para tratar a la pareja sexual lo antes posible. En general se usa para la mujer el mismo esquema de tratamiento que para el varón.

Recurrencia

En algunos hombres los síntomas pueden persistir, y en otros pueden persistir los leucocitos polimorfonucleares en ausencia de infección. Una secreción uretral clara o mucosa después del tratamiento no es necesariamente anormal. Algunas veces, la secreción asociada con *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* tarda días o semanas en desaparecer después del tratamiento. Del mismo modo, los síntomas de disuria o prurito uretral en ausencia de respuesta de leucocitos polimorfonucleares en la uretra no indican un fracaso del tratamiento.

La UNG recurrente o persistente puede deberse a:

1. Reinfección con el microorganismo inicial (casi siempre por exposición a la misma pareja sexual que no ha sido tratada).
2. Persistencia del microorganismo original por resistencia a los antibióticos.

El fracaso idiopático suele producirse en los casos en que no se encuentra ni clamidia ni ureaplasma.

La recurrencia debida a la reinfección puede prevenirse tratando concurrentemente a la pareja sexual. Cuando el hombre y la mujer son tratados concurrentemente con un régimen de tetraciclinas, casi nunca se aísla *C. trachomatis* en casos de recurrencia. En la UNG, *C. trachomatis* es el agente que mayor morbilidad causa. La morbilidad provocada por los demás microorganismos es mínima. Por ello es importante tratar de erradicar y confirmar luego la erradicación de *C. trachomatis*. En este aspecto son útiles los cultivos.

La recurrencia producida por resistencia al tratamiento con tetraciclina casi nunca se debe a *C. trachomatis*, pero en 20 a 30% de los casos de recurrencia en los hombres se puede aislar *U. urealyticum* (Bowie y col., 1981). *C. trachomatis* no suele ser resistente al tratamiento con tetraciclina. La uretritis persistente puede deberse a *U. urealyticum* resistente a la tetraciclina (Root y col., 1980; Stimson y col., 1981). Para erradicar la infección se debe tratar al paciente con eritromicina durante 1 o 2 semanas. También puede estar indicado el tratamiento de la pareja sexual con eritromicina (véase 17-1).

No es sorprendente que a menudo el urólogo vea pacientes con secreción uretral u otros síntomas después de múltiples cursos con antibióticos efectivos contra *C. trachomatis* y *U. urealyticum*. En estos pacientes es imperativo efectuar un diagnóstico apropiado de la uretritis y de la inflamación uretral. Algunas veces el paciente experimenta la secreción de una pequeña cantidad de material mucoso por la uretra; sin embargo, si éste no contiene células inflamatorias, no se considera una verdadera uretritis. Si la secreción continúa, se deben realizar cultivos para *T. vaginalis* y examinar extendidos para hongos con 10% de hidróxido de potasio. El examen de la pareja sexual puede ayudar a determinar la etiología, en especial en la infección con *T. vaginalis*. Si no se detectan patógenos, se debe realizar una uroflujometría y una uretroscopia para pesquisar una posible lesión intrauretral (Krieger y col., 1988). Se debe realizar un examen genital para identificar causas poco comunes de uretritis. Las verrugas externas pueden sugerir la presencia de verrugas genitales uretrales. Una adenopatía inguinal dolorosa y una sensibilidad uretral localizada podrían indicar un herpes uretral o un cuerpo extraño intrauretral (Bowie, 1990).

Cuando un hombre tiene recurrencia o persistencia de uretritis con leucocitos polimorfonucleares, es necesaria una evaluación. Se deben obtener hisopados uretrales para cultivos de *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*. Si éstos se efectúan demasiado temprano (menos de 48 horas para *N. gonorrhoeae* y hasta 3 semanas para *C. trachomatis*) se pueden obtener resultados falsos negativos. En presencia de cultivos negativos, el paciente debe ser tratado nuevamente con eritromicina base a razón de 500 mg por vía oral cuatro veces al día durante 2 semanas. Esto cubrirá la proporción de cepas de *U. urealyticum* resistentes a las tetraciclina. Si el tratamiento fracasa por segunda vez, probablemente la reevaluación por medio de cultivos no está indicada. En estos casos se debe asegurar al paciente de que si sus cultivos son negativos, no representa peligro alguno para su pareja sexual. Si la pareja ha sido tratada, posiblemente no se trate de una reinfección y no debe surgir "desconfianza". También se tranquilizará al paciente en el sentido de que no constituye una manifestación de infección por HIV (Bowie, 1990).

Complicaciones en el hombre

En la mayoría de las ocasiones, las uretritis clamidia-negativas no causan complicaciones severas en el hombre. Algunos casos de salpingitis e infertilidad en la mujer se relacionan con infecciones no gonocócicas ni por clamidias; pero se desconoce si la uretritis clamidia-negativa en el hombre puede ser transmitida y causar complicaciones a su pareja sexual femenina.

Es esencial suministrarle la información correcta y transmitirle confianza al hombre con uretritis clamidia-negativa. Muchos hombres se sienten culpables al pensar que están transmitiendo una ETS. En general, el médico puede afirmarle al paciente que la uretritis recurrente clamidia-negativa es una molestia pero no tiene consecuencias serias para su salud ni la de su pareja o sus hijos.

Consecuencias de la transmisión a la mujer de infecciones causantes de uretritis en el hombre

Enfermedad pélvica inflamatoria. La EPI es una de las consecuencias más severas de las ETS en la mujer. El costo de la atención de infecciones agudas y sus secuelas es de casi 2.000 millones de dólares al año (Rein y col., 2000). La EPI se ha relacionado con infección por *N. gonorrhoeae, C. trachomatis*, bacterias anaerobias, y posiblemente *Mycoplasma*. Al menos tres de estos cuatro grupo de microorganismos se transmiten por vía sexual; por eso es esencial que el urólogo conozca las graves secuelas que pueden causar. El contacto con un hombre no tratado portador de gonorrea uretral o de una clamidiosis es la principal fuente de infección causante de los episodios de EPI iniciales o recurrentes. Cerca del 20% de las mujeres con infecciones por clamidias del tracto genital inferior desarrollará una EPI (Paavonen y col., 1978).

Más del 80% de las parejas masculinas de mujeres con EPI gonocócica tendrán UG. Estos hombres suelen ser asintomáticos. Su identificación y su tratamiento disminuirán el índice de recurrencia de EPI en sus parejas.

Infertilidad. La EPI puede traer consecuencias serias y permanentes, incluida la infertilidad: después de un solo episodio de EPI, el 12% de las pacientes puede sufrir esterilidad; al cabo de dos episodios, el 35%, y si se producen tres episodios, el 75% tendrán esterilidad (Westrom, 1975). El 25% de las mujeres que experimentó un episodio de salpingitis, padecerá otro (Falk, 1965). El daño causado por el primer episodio puede hacer a la paciente más susceptible a problemas futuros. Virtualmente en todos los casos, la infertilidad causada por la EPI se debe a obstrucción tubaria.

La infertilidad aumenta en proporción directa con la severidad de la infección pélvica. Es más probable la infertilidad en pacientes con EPI no gonocócica que con EPI gonocócica (Westrom, 1980). Westrom estimó que de cada 29 mujeres nacidas en 1950, 1 sería estéril a la edad de 30 años por obstrucción tubaria.

Embarazo ectópico. La causa más común de embarazo ectópico es la lesión de las trompas de Falopio provocada por una EPI. Cerca de la mitad de las mujeres con embarazo ectópico han tenido previamente una EPI (Westrom, 1980). En realidad, el riesgo de embarazo ectópico en mujeres que tuvieron EPI es 7 a 10 veces mayor que en las mujeres que nunca sufrieron esta infección (Westrom, 1975, 1980). El aumento del índice de EPI es uno de los factores que elevaron al doble el número de embarazos ectópicos en los Estados Unidos.

Dolor. El dolor abdominal crónico es una secuela de la EPI en alrededor del 15% de las mujeres con salpingitis. El dolor se relaciona posiblemente con adherencias pélvicas alrededor de las trompas de Falopio y de los ovarios.

Infecciones perinatales. Si el recién nacido está expuesto a *Chlamydia* durante el parto vaginal, puede contraer neumonía clamidial en el 15% de los casos y conjuntivitis en el 50% de los casos (Potts, 1992).

EPIDIDIMITIS

La epididimitis aguda es un síndrome clínico que consiste en dolor, tumefacción e inflamación del epidídimo de menos de 6 semanas de evolución. No debe confundirse con epididimitis crónica, que implica un dolor más prolongado en el epidídimo y en los testículos, generalmente sin tumefacción.

La epididimitis aguda es una de las principales causas de pérdida de días de trabajo. En las fuerzas armadas, es la principal causa de internación hospitalaria por guardias de urología (Hanley, 1966; Shapiro y Breschi, 1973; Sufrin, 1980). Las complicaciones de la epididimitis aguda consisten en formación de abscesos, infarto testicular, desarrollo de dolor crónico e infertilidad (Pelouse, 1941; Bietz, 1959; Gartman, 1961).

Etiología (cuadro 17-2)

Hasta hace relativamente poco tiempo, la mayoría de los casos de epididimitis en hombres jóvenes se consideraban "idiopáticos". Los médicos pensaban que la inflamación se debía al reflujo de orina estéril dentro del con-

Cuadro 17-2. *Etiología de la epididimitis aguda*

Estudio	Total de hombres (n)	Menores de 35 años; n/Total (%)			Mayores de 35 años ; n/Total (%)		
		GC	Ct	E. coli	G	Ct	E. coli
Berger y col. (1978)	23		11/13 (85)			8/10 (80)	
Scheibel y col. (1983)	52	1/31 (3)	13/31 (42)			6/13 (46)	
Kristensen y col. (1984)	16	4/16 (25)	14/16 (88)				
Hawkins y col. (1986)	40	2/27 (7)	13/27 (48)	0/27	3/13 (23)	2/13 (15)	3/13 (23)
Berger y col. (1987)	51	9/51 (28)	19/51 (37)	6/51 (12)*			
Grant y col. (1987)	54	2/42 (5)	29/40 (73)	3/42 (7)		3/12 (25)	8/12 (67)
Melekos y col. (1987)	31		10/17 (59)	4/17 (24)		3/14 (21)	7/14 (50)
Mulcahy y col. (1987)	40	4/40 (10)	13/40 (33)	0			6/11 (55)
De Jong y col. (1988)	25	1/13 (8)	11/13 (85)	1/13 (8)		1/12 (8)	10/12 (83)
Kojima y col. (1988)	45	3/30 (10)	21/30 (70)			10/15 (67)	
Pearson y col. (1988)	27	1/27 (4)	7/29 (24)	0			
Doble (1989)	24†	1/24 (4)	10/24 (42)				
Hoosen y col. (1993)‡	144	76/134 (57)	46/134 (34)	4/134 (3)	1/10 (10)	2/10 (20)	3/10 (30)

* En 6 de 9 varones homosexuales se encontró infección coliforme; otro tuvo infección por *Haemophilus influenzae*. En ninguno de los 42 hombres heterosexuales se comprobaron infecciones coliformes.
† Todos menores de 45 años.
‡ La edad de corte entre los jóvenes y los mayores fue de 40 años.
Ct, *C. trachomatis*, GC, *N. gonorrhoeae*.

ducto deferente cuando el paciente hacía un esfuerzo evacuatorio con el esfínter uretral externo cerrado. Graves y Engel (1950) desarrollaron un modelo en un perro que reafirmaba esta teoría. Sin embargo, en estudios entre militares, menos del 10% de los pacientes con epididimitis tenía antecedentes de esfuerzo miccional (Mittemeyer y col., 1966). En una serie de pacientes civiles, solo 2 de 50 pacientes tuvieron antecedentes de esfuerzo miccional y ambos presentaron concurrentemente infección por *C. trachomatis* (Berger y col., 1979). Aunque el reflujo de orina estéril hacia el conducto deferente puede producirse en un hombre con las vías urinarias normales, es poco probable que ese reflujo cause piuria y uretritis como las que se observan en la mayoría de esos hombres jóvenes.

La epididimitis provocada por microorganismos de transmisión sexual se presenta sobre todo en hombres sexualmente activos menores de 35 años (Berger y col., 1979; Olier, 1981). En cambio, la mayoría de los casos de epididimitis en niños o en hombres mayores se debe a patógenos urinarios comunes.

La epididimitis es causada casi siempre por diseminación de una infección de la uretra o la vejiga (véase cuadro 17-2). La etiología más frecuente de epididimitis en un determinado grupo resulta ser también la causa más frecuente de infección genitourinaria en ese mismo grupo. Si bien la epididimitis es poco común en los niños, la causa más habitual son los microorganismos coliformes que producen bacteriuria. En hombres heterosexuales menores de 35 años es más frecuente la uretritis por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*, y mucho menos común la bacteriuria. **Por lo tanto, en hombres jóvenes la causa más frecuente de epididimitis son los microorganismos que ocasionan uretritis** (Berger y col., 1978, 1979; Berger, 1981, Scheibel y col., 1983; Gasparich y col., 1985; Vieras, 1986; Berger y col., 1987; Brehmer y col., 1987; De Jong y col., 1988; Kaneti y col., 1988; Kojima y col., 1988; Pearson y col., 1988). En alrededor de dos tercios de los hombres heterosexuales menores de 35 años con epididimitis no coliforme, no gonocócica, la etiología es *C. trachomatis*. Entre los hombres homosexuales que practican el coito anal, la infección coliforme puede ser la causa más frecuente de epididimitis; Berger y col. (1987) encontraron infección con coliformes o con *Haemophilus influenzae* en 6 de 9 hombres homosexuales menores de 35 años. No hallaron infección coliforme en ninguno de los 42 hombres heterosexuales menores de 35 años. En hombres mayores de esa edad, la uretritis transmitida sexualmente es rara. Sin embargo, es mayor la frecuencia de bacteriuria secundaria a una enfermedad urinaria obstructiva. La causa habitual de epididimitis en hombres mayores son los microorganismos causantes de bacteriuria (Berger y col., 1978, 1979).

Un pequeño grupo de hombres de todas las edades puede presentar epididimitis producida por una enfermedad sistémica como la tuberculosis, *Cryptococcus*, *Brucella* y otros microorganismos causantes de infecciones sistémicas (Gottesman, 1974; Kazzaz y Salmo, 1974; Mitchell y Huins, 1974; Thomas y col., 1981). Esto es más común en pacientes inmunodeprimidos.

Se ha descrito una causa verdaderamente no infecciosa de epididimitis secundaria al tratamiento con la droga antiarrítmica amiodarona (Gasparich y col., 1985). Esta afección no responde al tratamiento antibiótico, no se asocia con inflamación uretral o urinaria, afecta solo a la cabeza del epidídimo y responde favorablemente a la disminución de la dosis de amiodarona. Se debe a la concentración selectiva del fármaco en el epidídimo.

Diagnóstico

En la epididimitis aguda, la inflamación y la tumefacción suelen comenzar en la cola del epidídimo y difundirse al resto del epidídimo y al testículo. El cordón espermático suele estar sensible y tumefacto. Los pacientes con epididimitis provocada por microorganismos de transmisión sexual tienen siempre una historia de exposición sexual, que puede predecir en meses al comienzo de

los síntomas. Watson (1979) comprobó que la mitad de los pacientes con epididimitis gonocócica no tenían secreción uretral. Si se procede al examen inmediatamente después de obtener el análisis de orina, puede no hallarse uretritis ni secreción uretral debido al lavado de los glóbulos blancos y las bacterias de la uretra durante la emisión de orina (fig. 17-1).

La etiología microbiana de la epididimitis se determina fácilmente examinando un extendido uretral con tinción de Gram y una muestra de orina del chorro medio con coloración de Gram para bacteriuria gramnegativa. El hallazgo de diplococos gramnegativos intracelulares se correlaciona con *N. gonorrhoeae*. La presencia de glóbulos blancos únicamente, en el extendido uretral indica UNG. En alrededor de dos tercios de estos pacientes se podrá aislar *C. trachomatis* (Berger y col., 1979).

Diagnóstico diferencial con la torsión

Es imperativo que el médico haga rápidamente el diagnóstico diferencial entre epididimitis y torsión. Una demora en el diagnóstico puede llevar al infarto y a la pérdida de un testículo. Por lo general los errores se cometen en hombres menores de 35 años, en los que ambas entidades son frecuentes. La presencia de uretritis puede indicar que el paciente tiene epididimitis y no torsión, pero esto no es absoluto.

En las primeras etapas de la epididimitis el examen físico muestra una tumefacción limitada a la cola del epidídimo. No obstante, en el 15% de los pacientes con torsión temprana, aquélla solo se presenta en el epidídimo (Delvillar y col., 1972).

El método de diagnóstico radiológico más exacto es la gammagrafía del escroto, pero a veces resulta difícil de obtener (Abu-Sleiman y col., 1979; Arrosagaray y col., 1987; McCartney, 1992). La ecografía-Doppler del escroto puede ser útil si es realizada por un operador experimentado. Para poder presionar firmemente la sonda Doppler contra el testículo, se puede hacer un bloqueo del cordón espermático con lidocaína (Xylocaina) al 1%. En pacientes con epididimitis, el pulso arterial en el testículo homolateral será más fuerte que en el testículo contralateral. Si se percibe el pulso en el testículo homolateral, se debe comprimir la arteria en el anillo externo. Si el pulso desaparece, es señal de que procede en realidad del testículo y posiblemente no se trate de una torsión. Si el pulso no desaparece, es señal de que puede provenir de vasos escrotales inflamados y esto no descarta una torsión (Pederson y col., 1975). En caso de duda, es más seguro hacer una exploración del escroto.

La ecografía Doppler dúplex color demostró ser un elemento valioso en el diagnóstico diferencial entre epididimitis y torsión. Este método utiliza códigos visuales de colores para velocidades de flujo en los vasos sanguí-

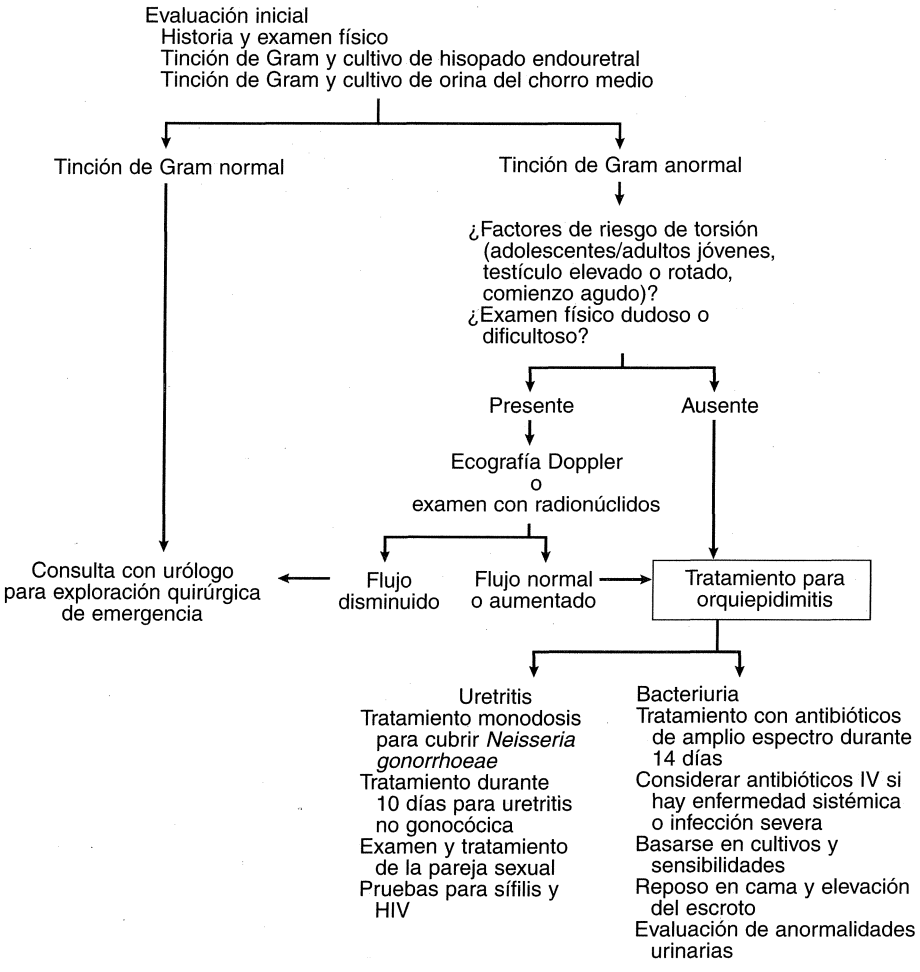


Fig. 17-1. Algoritmo para el manejo del escroto agudo. (Modificado de Deck AJ, Shapiro RH, Berger RE: Epididymo-orchitis. In Schlossberg D [ed]: Current Therapy of Infectious Disease. St. Louis, Mosby, 2000, pp 217-219.)

neos superpuestos a la escala de grises del ultrasonido. Se pueden determinar aumentos o disminuciones del flujo sanguíneo (Middleton y col., 1990; Fitzgerald y col., 1992). Wilbert y col. (1993) encontraron que la ecografía Doppler color tiene una sensibilidad del 82% y una especificidad del 100% para la torsión. En la epididimitis, la sensibilidad fue del 70% y la especificidad del 88%. Los resultados falsos negativos en la torsión se deben generalmente a la torsión parcial con un flujo sanguíneo residual en el testículo y el epidídimo. En una serie reducida se encontró que la resonancia magnética también es precisa para hacer el diagnóstico diferencial entre epididimitis y torsión (Trambert y col., 1990).

Tratamiento

El tratamiento de la epididimitis aguda (cuadro 17-3) se dirige al microorganismo etiológico específico. Las medidas conservadoras consisten en reposo en cama, analgésicos y elevación del escroto. La elevación mejora el drenaje linfático y alivia la sensación de presión. Todos los pacientes deben ser tratados con antibióticos. La UG se asocia con infección concomitante por *C. trachomatis* aproximadamente en el 30 al 50% de los casos. Por este motivo se debe incluir una tetraciclina o la ofloxacina en el tratamiento de los pacientes con infeción por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*. La inyección de un anestésico local en el cordón espermático y la administración oral de antiinflamatorios no esteroideos contribuyen a aliviar los síntomas (Lapides y col., 1964; Moore y col., 1971; Smith, 1971; Costas y Van Blerk, 1973). En un estudio controlado, Moore y col. (1971) comprobaron que la prednisona no tuvo ningún valor combinada con la antibioticoterapia en el tratamiento de la epididimitis.

Los pacientes con epididimitis por microorganismos causantes de uretritis rara vez tienen patología estructural del tracto urinario. Los niños y los hombres mayores con epididimitis secundaria a bacteriuria suelen padecer una anomalía urológica estructural. En estos casos se debe efectuar el estudio radiográfico y cistoscópico para evaluar las anomalías urinarias.

Cuadro 17-3. *Tratamiento de la epidídimo-orquitis aguda*

Orquiepididimitis secundaria a bacteriuria
1. Realizar cultivos de orina y estudios de sensibilidad
2. Comenzar rápidamente el tratamiento con un agente antimicrobiano de amplio espectro (p. ej., tobramicina, trimetoprima-sulfametoxazol, quinolona)
3. Indicar reposo en cama y hacer una evaluación del escroto
4. Considerar la posibilidad de hospitalización
5. Evaluar la presencia de enfermedades urinarias subyacentes

Orquiepididimitis secundaria a uretritis de transmisión sexual
1. Realizar tinción de Gram de un extendido uretral
2. Administrar ceftriaxona, 250 mg IM una dosis; luego tetraciclina, 500 mg oral cuatro veces al día durante 10 días por lo menos, o doxiciclina, 100 mg oral dos veces al día durante 10 días por lo menos
3. Indicar reposo en cama y hacer una evaluación del escroto
4. Examinar y tratar a la pareja sexual

Adaptado de Berger RE: Urethritis and epididymitis. Semin Urol 1983; 1: 143.

ÚLCERAS GENITALES (cuadro 17-4)

El diagnóstico de úlcera genital aguda plantea un problema desconcertante. La impresión clínica inicial incluso del especialista con experiencia en ETS puede ser incorrecta en el 40% de los casos (Chapel y col., 1977). Solo en tres instancias la presentación de una úlcera es patognomónica:

1. Una erupción medicamentosa siempre es desencadenada por la ingestión de un fármaco en particular.
2. Un grupo de vesículas sobre una base eritematosa que no sigue una distribución neural es patognomónico de una infección por herpes simple.
3. Una úlcera genital que se desarrolla en forma aguda durante la actividad sexual es diagnóstica de traumatismo (Krauss, 1984).

Si la imagen clínica no coincide con alguna de estas presentaciones patognomónicas, el médico debe incluir en el diagnóstico diferencial procesos premalignos como la eritroplasia de Queyrat, procesos malignos como el carcinoma de células escamosas, y procesos no malignos como sífilis, chancroide, herpes genital, linfogranuloma venéreo, granuloma inguinal, erupciones medicamentosas y úlceras traumáticas (véase cuadro 17-3). Aunque los síntomas de estas enfermedades sean diferentes, la variabilidad natural, la influencia de una infección secundaria y la posible coexistencia de más de una enfermedad hacen que el diagnóstico diferencial sea muy dificultoso. El diagnóstico y el tratamiento correctos deben basarse en los exámenes de laboratorio. La prueba más valiosa para las lesiones malignas es la biopsia; para el herpes genital, el cultivo; para la sífilis, el examen en campo oscuro y la serología; para el chancroide, el cultivo en medio selectivo para *Haemophilus ducreyi*; el granuloma inguinal requiere una preparación de contacto para identificación citológica o histológica de *Calymatobacterium granulomatis*; y en el granuloma venéreo se emplea la PCR, la prueba serológica o el cultivo para *C. trachomatis*.

Es esencial el diagnóstico diferencial preciso, ya que el tratamiento de cada una de estas entidades difiere significativamente.

Herpes genital

El HSV genital es una enfermedad que preocupa al médico y al paciente. La incidencia creciente de esta infección en hombres y mujeres, el riesgo de transmisión por vía sexual, la alta morbilidad e incluso la mortalidad en el caso de infección en lactantes, la asociación con el cáncer cervical y la ausencia de tratamiento curativo tornan imperioso que el médico esté capacitado para diagnosticar, asesorar y tratar al paciente con herpes genital (Nahmias y col., 1973; Nahmias y Roizman, 1973). El HSV es un virus DNA de cadena doble que puede causar

Cuadro 17-4. *Úlceras genitales*

	Sífilis	*Herpes*	*Chancroide*	*Linfogranuloma venéreo*	Granuloma inguinal (Donovanosis)
Microorganismos	*Treponema pallidum*	Virus del herpes simple tipos I y II	*Haemophilus ducreyi*	*Chlamydia trachomatis* (serovar L1, L2, L3)	*Calymmatobacterium granulomatis*
Período de incubación	2-4 semanas (1-12 semanas)	2-7 días	1-14 días	3 días-6 semanas	1-4 semanas (hasta 6 meses)
Lesión primaria	Pápula	Vesícula	Pápula o pústula	Pápula, pústula o vesícula	Pápula
Número de lesiones	Generalmente una	Múltiples, pueden unirse	Múltiples, pueden unirse	Genealmente una	Variable
Diámetro (mm)	5-15	1-2	2-20	2-10	Variable
Profundidad de la úlcera	Superficial o profunda	Superficial	Excavada	Superficial o profunda	Elevada
Bordes de la úlcera	Nítidos, elevados, redondos/ovalados	Eritematoso	Socavados, desiguales, irregulares	Elevada, redonda u oval	Elevados, irregulares
Base de la úlcera	Lisa, no purulenta	Seroso, eritematoso	Purulenta	Variable	Roja y áspera (carnosa)
Induración	Firme	Ninguno	Blanda	Ocasionalmente firme	Firme
Dolor	Raro	Frecuente	Muy dolorosa	Variable	Infrecuente
Linfadenopatía	Firme, indolora, bilateral	Firme, dolorosa, bilateral	Inguinal supurativo, doloroso	Dolorosa, puede supurar, loculada, unilateral	Seudopatía
Estudios de diagnóstico	Examen en campo oscuro o inmunofluorescencia directa	Cultivo o prueba de antígenos	Cultivo	Reacción en cadena de la polimerasa o reacción en cadena-ligandos	Visualización de cuerpos de Donovan oscuros en la biopsia
Tratamiento primario	Penicilina G IV; el tipo dependerá de la edad del paciente y del estadio de la sífilis	Aciclovir 400 mg oral tres veces al día × 7-10 días Famciclovir 250 mg oral tres veces al día × 7-10 días Valaciclovir 1 g oral dos veces al día × 7-10 días	Azitromicina 1 g oral Ceftriaxona 250 mg IM Ciprofloxacina 500 mg oral dos veces al día × 3 días Eritromicina 500 mg oral cuatro veces al día × 7 días	Doxiciclina 100 mg oral dos veces al día × 3 semanas Eritromicina 500 mg oral cuatro veces al día × 3 semanas	TMX-SMZ DS cuatro veces al día × 3 semanas Doxiciclina 100 mg oral dos veces al día × 3 semanas Ciprofloxacian 750 mg oral dos veces al día × 3 semanas Eritromicina 500 mg oral cuatro veces al día × 3 semanas

infecciones persistentes o latentes. Se distinguen dos tipos antigénicos (Nahmias y Roizman, 1973). Los tipos 1 y 2 pueden distinguirse por análisis enzimático de restricción de DNA o anticuerpos monoclonales contra glucoproteínas (Balachandran y col., 1982; Richman y col., 1982; Goldstein y col., 1983; Peterson y col., 1983).

La mayoría de los pacientes con herpes genital tienen el virus tipo 2. Sin embargo, en el 10 al 25% de los casos se ha registrado el herpes tipo 1, que se asocia generalmente con infección oral (Reeves y col., 1981; Lafferty y col., 2000). El HSV se reconoce en el 5% de las consultas a clínicas de ETS. En estudiantes universitarios, el HSV es 10 veces más común que la gonorrea o la sífilis (Scriba, 1978). Entre las mujeres, los norteamericanos de origen africano y los pacientes de nivel socioeconómico más bajo es mayor la frecuencia de seropositivos para HSV-2 (Oliver y col., 1995). Si bien el riesgo de transmisión en una sola exposición no se conoce, la infección por herpes genital puede transmitirse por contacto genital o genital-oral.

No es inevitable que el paciente adquiera la infección si su pareja tiene herpes genital, pero el riesgo existe aun en casos de parejas infectadas asintomáticas. Sin embargo, el riesgo de transmisión es menor si se evita el contacto sexual durante las recurrencias clínicas (Mertz y col., 1981, 1983).

Curso clínico

Los síntomas y signos del herpes genital son mucho más severos en el primer episodio que en las infecciones recurrentes. Los tipos 1 y 2 producen una infección genital primaria de igual severidad. El primer episodio de la enfermedad genital es mucho más severo en personas sin infección oral por HSV previa (primer episodio de enfermedad primaria) que en quienes ya han tenido una infección oral por HSV (primer episodio de enfermedad no primaria). En el 44% de los hombres y el 83% de las mujeres aparece disuria. En la mayoría de los casos se puede aislar HSV de la uretra, lo cual sugiere una verdadera uretritis. El virus puede causar UNG en hombres y síndrome uretral en mujeres en ausencia de lesiones externas (Corey y Holmes, 1983). La enfermedad clínica del herpes genital primario suele ser más severa en las mujeres. El herpes genital recurrente suele ser moderado. El HSV tipo 2 causa el 99% de los casos de herpes genital recurrente; los casos de recurrencia por infecciones primarias con HSV tipo 1 son menos frecuentes que con el HSV tipo 2 (Reeves y col., 1981; Corey y col., 1983a). A diferencia del herpes primario, que es casi siempre bilateral, el herpes recurrente suele ser unilateral. Los síntomas locales son moderados, y es muy rara la aparición de síntomas sistémicos. En menos del 2% de los casos se

puede aislar el germen de muestras de la uretra (Corey y col., 1983 a). Las lesiones extragenitales en la piel, casi siempre por autoinoculación, se encuentran en el 10% de los hombres y el 26% de las mujeres con herpes genital primario (Corey y col., 1983a).

Las complicaciones neurológicas son comunes también en pacientes con infección primaria. En el 13 a 36% de los pacientes se desarrolla una meningitis moderada con leucocitosis en el líquido cefalorraquídeo (Brenton, 1980). **El 1% de los pacientes con herpes genital primario desarrolla una disfunción sacra o del sistema nervioso autónomo severa que provoca retención urinaria** (Goldmeier y col., 1975, Caplan y col., 1977; Oates y Greenhouse, 1978; Goldmeier, 1979; Riehle y Williams, 1979, Jacobs y col., 1980; Corey y col., 1983a). El paciente puede referir constipación, debilidad, impotencia y pérdida sensorial. La cistometría puede mostrar una curva hipotónica con sensibilidad disminuida. Es necesario colocar un catéter por un período de semanas hasta que el paciente recobre la función vesical. En algunos casos, la retención urinaria puede ser secundaria al dolor local. Estos pacientes pueden manejarse con evacuación dentro de un recipiente de agua tibia (Mertz y Corey, 1984). La encefalitis por HSV se asocia con un índice de mortalidad del 70%, y casi siempre se relaciona con el HSV tipo 1 (Craig y Nahmias, 1973).

En varones homosexuales, el HSV es la segunda causa más frecuente de proctitis, después de la gonorrea (Goldmeier y col., 1975; Goldmeier, 1979; Goodell y col., 1983).

Diagnóstico

Las vesículas agrupadas sobre una base eritematosa que no siguen una distribución neural son patognomónicas del herpes genital. El diagnóstico se confirma con métodos de laboratorio. En el extendido de Papanicolaou (PAP) de la lesión se verán inclusiones intranucleares en 50 a 60% de los casos con cultivo positivo (Brown y col., 1979; Corey y Holmes, 1983; Goldstein y col., 1983). Las técnicas de inmunofluorescencia revelan 70% de los casos de cultivos positivos (Moseley y col., 1981).

La técnica de diagnóstico más sensible para la infección por herpesvirus es el aislamiento del germen en el cultivo. Los resultados se obtienen en 5 días (Goldstein y col., 1983). Los anticuerpos séricos contra HSV se pueden determinar por varios métodos (Cappel y col., 1980; Ashley y Corey, 1981; Balachandran y col., 1982) y ayudan a diferenciar las infecciones de los tipos 1 y 2, pero no tienen el mismo valor cuando se trata de una infección por ambos tipos (Ashley y col., 1991). La PCR para HSV es un excelente método de diagnóstico no invasivo. Es mucho más sensible que el cultivo del virus o que la determinación de anticuerpos para HSV, pero requiere un alto grado de destreza en la técnica de laboratorio (Ehrlick, 1991).

Tratamiento (cuadro 17-5)

El aciclovir es la droga de elección para el tratamiento del herpes genital (Kinghorn, 1993). Se están investigando otros fármacos. En el primer episodio de herpes genital, el aciclovir es efectivo en forma tópica, intravenosa u oral. El aciclovir oral tiene eficacia para el tratamiento y la prevención de las infecciones recurrentes de herpes genital. Existen otras formas de tratamiento inocuas, pero deben evitarse las formas de terapia potencialmente peligrosas o ineficaces.

Cuadro 17-5. *Tratamiento del herpes genital*

Proceso infeccioso	*Droga de elección*
Primer episodio	Aciclovir 400 mg oral tres veces al día por 7-10 días o Aciclovir 200 mg oral cinco veces al día por 7-10 días o Famciclovir 250 mg oral tres veces al día por 7-10 días o Valaciclovir 1 g oral dos veces al día por 7-10 días
Tratamiento supresivo	Aciclovir 400 mg oral dos veces al día o Famciclovir 250 mg oral dos veces al día o Valaciclovir 250 mg oral dos veces al día o Valaciclovir 500 mg oral una vez al día o Valaciclovir 1.000 mg oral una vez al día

El aciclovir actúa sobre la timidina cinasa como análogo de la guanina. Es fosforilado selectivamente en el virus y actúa como un inhibidor de la DNA polimerasa viral y como finalizador de la cadena (Ashley y Corey, 1981).

El aciclovir por vía oral (200 mg cinco veces al día durante 5 a 10 días) y el aciclovir por vía IV (5 mg/kg cada 8 horas durante 5 días) son más efectivos que el tópico (5% de aciclovir en polietilenglicol) para el tratamiento del herpes primario. El aciclovir por vía oral es mucho más económico que por vía IV (Nilson y col., 1981; Wallin y col., 1981; Mertz y col., 1982, Mindel y col., 1982; Corey y col., 1983b). En todas sus formas, el aciclovir disminuye el tiempo de siembra viral, el tiempo de formación de las costras, el tiempo de curación de las lesiones y la duración del dolor y el prurito en el herpes genital primario. Solo las formas oral e IV disminuyen la disuria, la secreción vaginal, los síntomas sistémicos y el desarrollo de nuevas lesiones. El uso de aciclovir por vía sistémica desde el comienzo no evita las recurrencias posteriores (de Ruiters y Thin, 1994).

El aciclovir tópico es poco efectivo en el tratamiento del herpes recurrente (Corey y col., 1982; Spruance y col., 1982; Reichman y col., 1983). Sin embargo, el aciclovir por vía oral disminuye significativamente la duración de la siembra viral y el tiempo de formación de las costras en las lesiones recurrentes. El aciclovir oral no disminuye significativamente la duración del dolor y el ardor locales (Reichman y col., 1983). El tratamiento iniciado por el paciente antes de la consulta médica, es de-

cir, el tratamiento temprano, mejora significativamente la respuesta clínica y viral (Reichman y col., 1983; Goldberg y col., 1986). En algunos pacientes, el aciclovir durante el período prodrómico puede abortar el desarrollo del cuadro (Goldberg y col., 1986).

El aciclovir oral preventivo (200 mg por vía oral dos a cinco veces por día) disminuye las recurrencias (Douglas y col., 1984). Se ha demostrado la eficacia y la seguridad del tratamiento con aciclovir oral por un período de hasta 5 años (Goldberg y col., 1993). Los varones que reciben aciclovir profiláctico tienen menos recurrencias que quienes son tratados en forma intermitente. Incluso durante el tratamiento preventivo puede producirse una siembra viral asintomática que lleva a la infección de la pareja (Strauss y col., 1989). El tratamiento supresor se debe considerar en pacientes con seis a ocho o más recurrencias al año. El famciclovir oral es efectivo y bien tolerado para el tratamiento supresor en pacientes con recurrencias frecuentes (Díaz-Mitoma y col., 1998). Al igual que en los tratamientos de otras ETS, ya se ha presentado resistencia al aciclovir (Caplan y col., 1977; Burns y col., 1982; Crumpacker y col., 1982). No se debe utilizar el aciclovir sin prescripción médica.

SÍFILIS

Etiología

La incidencia actual de la sífilis es la más baja desde 1941. Entre 1990 y 1998, la sífilis primaria y secundaria disminuyó de 20,3 por 100.000 a 2,5 por 100.000 (Groseclose y col., 2001). La sífilis es causada por la espiroqueta *Treponema pallidum* que penetra a través de la piel o las mucosas. Entre 2 y 4 semanas después de la exposición sexual, el hombre infectado suele presentar una ulceración **indolora en el pene denominada chancro.** El chancro suele comenzar como un punto rojo pequeño, una pápula, que luego se rompe para formar una lesión indurada perforada. Puede aparecen en el glande, el prepucio, la región suprapúbica o el escroto; también puede producirse en otras zonas de contacto sexual, como los labios o la lengua.

Estadios clínicos

La *sífilis primaria* corresponde al primer episodio sintomático de sífilis, y la *sífilis secundaria* se refiere a las recurrencias. La *sífilis latente* se define como los períodos después de la infección por *T. pallidum* en los que el paciente es serorreactivo pero no tiene otros síntomas o signos de la enfermedad. *Sífilis latente tardía* es la sífilis adquirida dentro del año anterior y detectada por pruebas serológicas. La *sífilis terciaria* comprende la formación de gomas y la sífilis cardiovascular. La *neurosífilis* puede aparecer en cualquier estadio de la sífilis. Se manifiesta por síntomas auditivos y oftálmicos, signos y síntomas de meningitis y parálisis de nervios craneales. La enfermedad sifilítica ocular (p. ej., uveítis, neurorretinitis y neuritis óptica) se asocia a menudo con la neurosífilis.

Diagnóstico

Para hacer el diagnóstico, se obtiene una muestra por raspado de la base del chancro y se examina en campo oscuro o con técnicas de anticuerpos fluorescentes. Para el examen en campo oscuro lo mejor es tomar fluido seroso de la base de la lesión. El exudado se debe examinar en fresco a fin de observar la motilidad en tirabuzón de la espiroqueta. Pueden registrarse resultados falsos positivos en presencia de espiroquetas no patógenas en muestras orales o anales (Johnson y Farnie, 1994). Las espiroquetas patógenas se pueden diferenciar de las no patógenas por medio de una prueba de anticuerpos monoclonales para *T. pallidum* (Lukehart y col., 1985). Se puede realizar un diagnóstico presuntivo con pruebas de absorción de anticuerpos fluorescentes para treponema (FTA-ABS) y la prueba de microhemaglutinación para anticuerpos contra *T. pallidum* (MHATP) o las pruebas no treponémicas como la VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) y RPR (reagina rápida plasmática). Ninguna de estas pruebas es suficiente para el diagnóstico. El test de anticuerpos antitreponema, una vez que da positivo, continúa siendo positivo toda la vida y no se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Los títulos de anticuerpos no-treponémicos, como la RPR y la VDRL cuantitativas, se correlacionan con la actividad de la enfermedad. Estas pruebas se negativizan al cabo de un año. Un aumento al cuádruple del título indica tratamiento inefectivo o reinfección (Johnson y Farnie, 1994).

Tratamiento (cuadro 17-6)

La penicilina G benzatínica (2,4 millones de unidades IM en una dosis) es el tratamiento recomendado para la sífilis temprana o primaria. En casos de alergia a la peni-

Cuadro 17-6. *Tratamiento de la sífilis*

	Adultos	*Niños*
Sífilis primaria	Penicilina benzatínica 2,4 millones de unidades (U) en una sola dosis	Penicilina benzatínica 50.000 U/kg IM hasta la dosis del adulto de 2,4 millones U
Sífilis secundaria	Igual	Igual
Sífilis latente temprana	Igual	Igual
Sífilis latente tardía	Penicilina benzatínica 7,2 millones U en total (3 dosis de 2,4 milones U cada una, IM semanales)	Penicilina benzatínica 150.000 U/kg IM hasta la dosis del adulto de 7,2 millones U (3 dosis de 50.000 U/kg cada una IM semanales)
Sífilis terciaria	Igual	Igual
Neurosífilis	Penicilina G cristalina acuosa G 18-24 millones U/día, y 3-4 millones U IV cada 4 horas durante 10 a 14 días	–

cilina, la mejor opción son las pruebas cutáneas con desensibilización posterior. Se pueden utilizar tratamientos alternativos con doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día durante 2 semanas) o tetraciclina (500 mg por vía oral cuatro veces al día durante 2 semanas), eritromicina (500 mg por vía oral cuatro veces al día durante 2 semanas), o ceftriaxona (250 mg IM). Con las dos últimas drogas se debe hacer un seguimiento cuidadoso debido a la naturaleza preliminar de los datos en el tratamiento. La reacción de Jarisch-Herxheimer es una reacción febril aguda, acompañada a menudo de dolor de cabeza, mialgia y otros síntomas que pueden presentarse dentro de las 24 horas de iniciado el tratamiento. Con cualquier régimen terapéutico puede producirse un fracaso; por eso los pacientes deben ser reexaminados con pruebas serológicas a los 3 y 6 meses. Si los anticuerpos primarios no disminuyeron en cuatro veces durante los 6 meses siguientes al tratamiento de la sífilis temprana, se debe hacer un estudio del líquido cefalorraquídeo y proceder a un nuevo curso de tratamiento. Los CDC de los Estados Unidos recomiendan asesorar a todos los pacientes con sífilis acerca del riesgo de la infección por HIV y sugerirles una prueba para HIV.

LINFOGRANULOMA VENÉREO

Etiología

El linfogranuloma venéreo es causado por los serotipos L1, L2 y L3 de *C. trachomatis*. La lesión primaria es firme e indolora, y tiene bordes bajos elevados. Puede ser transitoria y pasar inadvertida para el paciente. También puede ser confundida fácilmente con las lesiones del chancroide. La pápula suele aparecer 5 a 21 días después del contacto sexual. Cuando la lesión evoluciona, los ganglios linfáticos inguinales dolorosos son el signo más destacado de la enfermedad. La linfadenopatía es casi siempre unilateral. En la etapa de formación del bubón suele haber síntomas sistémicos, como fiebre, escalofríos, náuseas vómitos y artralgias. Puede aparecer un rash cutáneo.

Diagnóstico

El cultivo de *C. trachomatis* es la prueba de diagnóstico mejor y más específica del granuloma venéreo. La forma más adecuada de tomar la muestra para el cultivo es por aspiración de un ganglio inguinal fluctuante. Al igual que en la uretritis por clamidia, se puede utilizar la PCR para detectar la presencia de *C. trachomatis*. También se emplean otras pruebas serológicas, como la prueba de anticuerpos de microinmunofluorescencia. La prueba cutánea de Frei no se usa más. Durante el curso de la enfermedad, puede haber leucocitosis, anemia y elevación de la gammaglobulinemia. La biopsia del ganglio muestra una infiltración importante de neutrófilos y células plasmáticas (Van Dyck y Piot, 1992; Joseph y Rosen, 1994).

Tratamiento

El tratamiento de elección es la doxiciclina, 100 mg por vía oral dos veces al día durante 21 días. Regímenes alternativos son: tetraciclina 500 mg por vía oral cuatro veces al día durante 21 días; eritromicina 500 mg por vía oral cuatro veces al día durante 21 días, o sulfisoxazol, 500 mg cuatro veces al día durante 21 días. Pueden presentarse complicaciones, como la estenosis por el compromiso del recto, que a veces pueden requerir cirugía.

CHANCROIDE (CHANCRO BLANDO)

Etiología

El chancroide, causado por *H. ducreyi*, se ha convertido en una ETS de importancia en los Estados Unidos, debido al aumento en su transmisión. Se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial en todos los hombres con una úlcera genital dolorosa. Aproximadamente en la mitad de los casos hay linfadenopatías dolorosas. La úlcera típica tiene un borde profundo, socavado. Puede ser blanda o indurada y purulenta. La base de la lesión suele ser friable y sangra con facilidad. La inflamación crónica se acompaña de ganglios inguinales agrandados. Puede haber linfedema genital. En África, la infección chancroide es el principal factor de riesgo de adquisición del HIV-1 por contacto heterosexual (Ronald y Plummer, 1989).

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo se realiza por medio de un extendido de la base de la lesión con tinción de Gram. En la tinción de Gram se observan cocobacilos gramnegativos en cadenas de racimos con aspecto de "cardumen de peces" (Joseph y Rosen, 1994). También se puede hacer el diagnóstico con cultivos selectivos para *H. ducreyi*. El cultivo óptimo para *H. ducreyi* puede requerir base gonococica suplementada y agar de Mueller-Hinton. Se ha desarrollado un método de PCR para detectar *H. ducreyi* utilizando cebadores de un gen rRNA de 16s, pero su uso no está muy difundido (Roesel y col., 1998).

Tratamiento

Existen diferencias regionales en cuanto a la sensibilidad a los antibióticos; esto puede dificultar el tratamiento. Preocupa especialmente la resistencia a los antibióticos del *H. ducreyi*, ya que es un microorganismo que adquiere determinantes de resistencia grampositivos y gramnegativos. Se encontró que algunos de estos determinantes pueden ser transferidos a otras especies de *Haemophilus* o a *N. gonorrhoeae* (Morse, 1989). Los esquemas de tratamiento recomendados actualmente son: azitromicina (1 g por vía oral en una única dosis), cerftriaxona (250 mg IM en una única dosis) o ciprofloxacina (500 mg por vía oral dos veces al día durante 3 días); una alternativa puede ser la eritromicina base (500 mg por vía oral cuatro veces al día durante 7 días). Se debe tratar a la pareja sexual con el mismo esquema. Si el tratamiento tiene éxito, se observa una mejoría sintomática de la úlcera en 3 días y una mejoría objetiva en 7 días. Las linfadenopatías tardan más tiempo en resolverse. Los

pacientes con infeción por HIV coexistente no responden del mismo modo al tratamiento antibiótico (Centers for Disease Control and Prevention, 1998).

GRANULOMA INGUINAL

Etiología

El granuloma inguinal es una infección crónica de la piel y los tejidos subcutáneos de la zona inguinal, el perineo y los genitales que se transmite sexualmente. El período de incubación suele ser de 2 a 3 meses. **El agente etiológico es *C. granulomatis*, microorganismo relacionado con *Klebsiella pneumoniae*.** El primer signo es una pequeña pápula. Aparece habitualmente como una pequeña úlcera que hace protrusión por encima del nivel de la piel. La base de la úlcera es eritematosa y puede tener secreciones hemorrágicas. Es indolora, indurada y firme (Billstein y Mattaliano, 1990).

Diagnóstico

El diagnóstico de granuloma inguinal se realiza por medio de la identificación de los cuerpos de Donovan en los monocitos en un extendido coloreado. Estos microorganismos se ven como bastones bipolares teñidos dentro del monocito. Se prepara una muestra para el estudio histológico tomando un pequeño fragmento de tejido de la base de la úlcera y comprimiéndolo entre dos portaobjetos. Se puede utilizar la coloración de Leishman, de Giemsa o de Wright. Se deben estudiar cortes múltiples cortes. En caso de duda, se puede hacer una biopsia. No existe un cultivo fidedigno para *C. granulomatis*. El chancroide puede confundirse fácilmente con el granuloma inguinal, por lo cual es importante descartarlo antes de hacer el diagnóstico (Van Dyck y Piot, 1992; Joseph y Rosen, 1994).

Tratamiento

El tratamiento con tetraciclina o trimetoprima-sulfametoxazol, doxiciclina o ciprofloxacina ha dado buenos resultados. No se han hecho estudios de control adecuados para el tratamiento de esta enfermedad.

VERRUGAS GENITALES

Todos los virus causantes de verrugas pertenecen a especies de papilomas, que son virus DNA (Dunn y Ogilvie, 1968; Oriel y Almeida, 1970; Oriel, 1971). La infección por papilomavirus estimula la división celular y la duplicación de las partículas virales. El paciente transmite la enfermedad al entrar en contacto las partículas virales de las lesiones con otra persona (Coggin y zur Hausen, 1979). Esta enfermedad venérea "menor" puede causar importantes problemas de salud**. Los tipos 6 y 11 del papilomavirus humano (HPV) causan a menudo verrugas genitales externas visibles.** Otros tipos presentes en la zona anogenital, los tipos 16, 18, 31, 33 y 35, han sido fuertemente asociados con displasia cervical en la mujer y con carcinoma (Syrjanen y col., 1981). Se recomienda la biopsia de todos los casos de verrugas pigmentadas atípicas o persistentes.

Debido a la transmisión sexual del HPV y su posible papel en el desarrollo del carcinoma, los investigadores han buscado métodos más sensibles para detectar los virus de las verrugas en las parejas. Un método consiste en envolver los órganos genitales masculinos en una toalla embebida con ácido acético al 5%; esto permite visualizar los condilomas planos subclínicos, que aparecen como zonas blanquecinas. Utilizando este método, se encontró que la mayoría de las parejas estables de mujeres con infección por HPV o con neoplasia cervical tienen infección por HPV subclínica (Barrasso y col., 1987). De igual manera, se ha encontrado una alta incidencia de infección por HPV en parejas femeninas de hombres con condilomas (Campion y col., 1985). Hay una prevalencia elevada de infección genital por papilomavirus asintomática entre hombres y mujeres. En estudios con PCR se ha demostrado que el 46% de las mujeres universitarias a las que se les realiza un examen pélvico de rutina están infectadas con papilomavirus (Bauer y col., 1991).

El objetivo del tratamiento es eliminar las verrugas exofíticas y atenuar los signos y síntomas, no erradicar al HPV. Ninguna terapia ha demostrado erradicarlo. Se ha encontrado HPV en tejidos después de tratamientos con láser y otras terapias. Algunas zonas blanqueadas con ácido acético al 5% se interpretan erróneamente como infectadas, mientras que de zonas con aspecto normal se ha podido aislar el virus. Por lo tanto, no se ha derivado ningún beneficio del tratamiento del paciente con infección HPV subclínica, y la recurrencia es frecuente. **El objetivo del tratamiento de la infección por HPV, en especial en el hombre, consiste únicamente en la eliminación de las verrugas exofíticas y la disminución de los síntomas y signos que puede acarrear la infección.** Como no es posible la curación local, se deben evitar tratamientos costosos o tóxicos que pueden provocar cicatrices considerables. El paciente debe tomar conciencia de que puede transmitir la enfermedad a parejas no infectadas, y se debe aconsejar el uso de preservativos. Se han utilizado numerosos tratamientos para las verrugas, y las recomendaciones actuales del CDC se presentan en el cuadro 17-7.

ESCABIOSIS (SARNA)

Etiología

La escabiosis o sarna es una infección parasitaria muy contagiosa causada por el ácaro *Sarcoptes scabiei*. El ácaro se transmite por contacto con la vestimenta, ropa de cama o personas infectadas. Los adultos o los niños que tienen contacto personal estrecho pueden transmitirlo. Algunas veces la infección se transmite en el medio hospitalario por el contacto entre las pacientes infectados y el personal. Algunos consideran que la escabiosis no es una enfermedad de transmisión sexual. Existen ciclos de 30 años de epidemias de escabiosis, tal vez en correla-

Cuadro 17-7. *Tratamiento de las verrugas genitales según el sitio de ubicación*

Sitio	*Tratamiento*
Genitales externos y perianal	**Primaria** Crioterapia con nitrógeno líquido o criosonda **Secundaria** Podofilina al 10-25%* en compuesto de tintura de benzoína semanalmente durante 4 semanas, electrocirugía Acido tricloroacético (80-90%)† semanalmente
Vaginal	**Primaria** Crioterapia con nitrógeno líquido **Secundaria** Podofilina al 10-25%‡ en compuesto de tintura de benzoína semanalmente (asegurarse de que el área esté seca antes de retirar el espéculo) Acido tricloroacético (80-90%)†
Cervical	Descartar displasia, consulta con el especialista
Meatal	**Primaria** Crioterapia **Secundaria** Podofilina al 10-25% en compuesto de tintura de benzoína semanalmente por 4 semanas††
Uretral	Crioterapia 5-fluorouracilo al 5% o tiotepa (no usar podofilina)
Anorrectal	**Primaria** Crioterapia **Secundaria** Extirpación quirúrgica, ácido tricloroacético (80-90%)
Oral	Extirpación quirúrgica

De Sexually Transmited Disease Treatment Guidelines, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998; 47:1-114:
* Usar <0,5 mL por sesión. Lavar luego de 1 a 4 horas. Contraindicado en embarazo. Tratar < 10 cm^2 por sesión.
† Polvo con talco o bicarbonato de sodio para eliminar el ácido que no reaccionó.
‡ La zona de tratamiento debe estar seca antes de retirar el espéculo.
†† La zona de tratamiento debe estar seca antes del contacto con la mucosa normal. Lavar luego de 1 a 2 horas.

ción con cambios en la inmunidad de la población huésped. Es poco frecuente una transmisión completa del ácaro; los norteamericanos africanos son resistentes al ácaro (Burkhart 1983). La escabiosis puede ser una causa no reconocida de infecciones cutáneas estafilocócicas o estreptocóccicas recurrentes (Billstein y Mattaliano, 1990).

Síntomas y diagnóstico

La escabiosis se caracteriza por una urticaria profunda, que se intensifica con el calor, generalmente bajo la ropa de cama, durante la noche. El prurito puede ser tan intenso que el paciente se produce excoriaciones severas al rascarse. Algunos informes relacionan a la escabiosis con la inmunosupresión, como en el caso del SIDA y de los pacientes trasplantados (Lang y col., 1989). El ácaro se puede demostrar colocando una delgada capa de piel extraída de una pápula sobre un portaobjetos, tratada con calor y 10% de hidróxido de potasio. Muchas veces se puede observar al ácaro o identificar sus huevos.

Tratamiento

El tratamiento recomendado actualmente es la permetrina en crema al 5%. Se debe aplicar una delgada capa en todo el cuerpo desde el cuello hacia abajo, dejar actuar durante 8 horas y luego lavar muy bien. Otra alternativa es el lindano al 1% aplicado en todo el cuerpo, desde el cuello hacia abajo. Se deja actuar por 8 a 14 horas y luego se lava cuidadosamente. Las mujeres embarazadas o en período de amamantamiento y los niños menores de 2 años no deben usar lindano. Se debe tratar también a las parejas sexuales y a los contactos cercanos. La vestimenta y la ropa de cama que pudieran estar contaminadas se deben lavar y secar con calor, o limpiarlas a seco para matar al ácaro. Es importante advertir que el prurito puede continuar durante varias semanas después de realizar el tratamiento adecuado. A veces es necesario repetir el tratamiento después de una semana si no hay mejoría. Si persiste el prurito, se deben buscar ácaros vivos antes de prescribir un nuevo tratamiento (Orkin y Maibach, 1993).

PEDICULOSIS PÚBICA

Etiología

La pediculosis púbica (ptiriosis) es provocada por la infestación de la región pubiana, con los piojos de la especie *Phtirus pubis*, vulgarmente llamada ladilla. Esta enfermedad se debe sospechar en los casos de comezón en las zonas pilosas del pubis, muslos o escroto.

Diagnóstico

La presencia de liendres adheridas al nacimiento del pelo cerca de la superficie de la piel o del piojo en el folículo piloso es diagnóstica. A menudo los piojos pueden distinguirse a simple vista o con poco aumento. A veces las liendres se ven en las axilas, pestañas o cabello.

Tratamiento

El tratamiento consiste en aplicar permetrina (crema de enjuague) a las áreas afectadas y lavarlas después de 10 minutos, o lindano (champú) durante 4 minutos y lavar luego muy bien. Si los síntomas persisten al cabo de una semana se debe reevaluar al paciente. Si se encuentran nuevos huevos o piojos, se repetirá el tratamiento. También se debe tratar a la pareja sexual y a los contactos cercanos. La vestimenta y la ropa de cama contaminadas se lavarán y secarán con calor. El insecticida tópico es el tratamiento de elección, pero también se puede eliminar la infección con trimetoprima-sulfametoxazol. (Hutchinson y Farquhar, 1982).

MOLUSCO CONTAGIOSO

Etiología

El molusco contagioso es causado por un virus DNA perteneciente a la familia pox. La incidencia de esta enfermedad en todo el mundo es del 2 al 8%. Lo más frecuente es que comprometa a los órganos genitales, pero puede afectar también otras partes del cuerpo. Se transmite por contacto corporal íntimo. El período de incubación es de 2 a 3 meses. Se asocia fuertemente con el HIV.

Diagnóstico

El molusco contagioso se presenta como pequeñas pápulas umbilicadas firmes sobre la piel. Son lisas, perladas o de color rojizo. Presentan en su interior una sustancia blanca lechosa que contiene al virus y células epidérmicas. Las lesiones aumentan de tamaño durante algunos meses, persisten, y luego, en muchos casos, se resuelven espontáneamente. En la biopsia se encuentran masas esféricas eosinofílicas de hialina denominadas cuerpos del molusco.

Tratamiento

Se puede eliminar el molusco por medio de curetaje, nitrógeno líquido o erradicación química con cantaridina, fenol, tintura de yodo, nitrato de plata o ácido tricloroacético. Los contactos sexuales deben ser también examinados (Billstein y Mattaliano, 1990; Epstein, 1992).

HEPATITIS E INFECCIONES ENTÉRICAS

En el pasado, la hepatitis viral y las infecciones entéricas no se consideraban ETS. Actualmente, sin embargo, muchas de estas infecciones son de transmisión sexual (cuadro 17-8). Las hepatitis A y B pueden transmitirse por contacto sexual o contacto corporal íntimo. Las infecciones entéricas (amebiasis, giardiasis, shigellosis y campilobacteriosis) y los virus entéricos pueden transmitirse directamente por vía fecal-oral.

La mayoría de las infecciones entéricas transmitidas sexualmente se presentan en hombres homosexuales. El contacto fecal se produce de dos maneras: por coito anal y por anilingus. Ambas prácticas sexuales son comunes entre los hombres homosexuales y mucho menos frecuentes entre los heterosexuales. Al menos en un estudio, se encontró que 31% de los varones homosexuales tenían contacto sexual también con mujeres (Judson y col., 1980). Las enfermedades entéricas contraídas por contactos homosexuales pueden transmitirse a las parejas femeninas.

Alrededor de un tercio de los casos de hepatitis B se atribuyen a contactos homosexuales; 25% se adquieren por contacto heterosexual. Entre el 30 y el 80% de los hombres homosexuales son seropositivos para hepatitis B (Judson, 1981). Las parejas femeninas de los hombres con hepatitis B también están en riesgo; en un estudio, se desarrolló hepatitis 3 a 12 meses después de la exposición en 20 a 27% de los casos (Judson, 1981).

Cuadro 17-8. *Agentes de transmisión sexual que causan infección hepática, intestinal y anorrectal*

Órgano blanco	*Agente infeccioso*
Hígado	Virus hepatitis B
	Virus hepatitis A
	Agente(s) de hepatitis no A no B
Intestino	*Giardia lamblia*
	Entamoeba histolytica
	Criptosporidium spp.
	Shigella spp.
	Campylobacter fetus
	Strongyloides spp.
	Neisseria gonorrhoeae
Anorrecto	*Chlamydia trachomatis*
	Treponema pallidum
	Virus del herpes simple
	Papilomavirus humano

La hepatitis A también se transmite por contacto sexual (Corey y Holmes, 1980; Christenson y col., 1982). La hepatitis A es más prevalente entre varones homosexuales que entre heterosexuales. En éstos, la incidencia de seropositividad es directamente proporcional al número de parejas sexuales (Corey y Holmes, 1980; McFarlane y col., 1981; Christenson y col., 1982).

Hay pocas evidencias de que la hepatitis no A, no B, que es responsable del 70% de los casos de hepatitis postransfusión, tenga un modo de transmisión sexual (Robinson, 1982; Gilson, 1992).

PROCTITIS

La proctitis es otro síndrome que se presenta en varones homosexuales. Puede ser causado por *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* o HSV. El mejor método de diagnóstico es el cultivo (Deheragoda, 1977; Klein y col., 1977; Quinn y col., 1981 a, 1981 b; Klotz y col., 1983).

La proctitis aguda de comienzo reciente en un individuo que ha practicado en un período inmediato el coito anal receptivo sin protección es en la mayoría de los casos de transmisión sexual. Se debe examinar al paciente con anoscopia y evaluar la posibilidad de infección por *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, HSV y sífilis. El tratamiento debe hacerse con ceftriaxona 125 mg IM más doxiciclina 100 mg por vía oral, dos veces al día durante 7 días (Centers for Disease Control and Prevention, 1998).

BIBLIOGRAFÍA

Abu-Sleiman R, Ho JE, Gregory JG: Scrotal scanning: Present value and limits of interpretation. Urology 1979:13:326.

Alani MD, Darougar S, Bums DC, et al: Isolation of *Chlamydia trachomatis* from the male urethra. Br J Vener Dis 1977;58:88.

Aral SO, Holmes KK: Epidemiology of sexually transmitted diseases. In Holmes KK, Maardh PA, Sparling PF, et al (eds): Sexually Transmitted Diseases. New York, McGraw-Hill, 1984.

Arrosagaray PM, Salas C, Morales M, et al: Bilateral abscessed orchiepididymitis associated with sepsis caused by *Veillonella parvula* and

Clostridium perfringens: Case report and review of the literature. J Clin Microbiol 1987;25:1579.
Ashley R, Cent A, Maggs V, et al: Inability of enzyme immunoassays to discriminate between infections with herpes simplex viruses types I or 2. Ann Intern Med 1991;115:520.
Ashley RL, Corey L: Analysis of the humoral immune response to HSV in primary genital herpes patients. (Abstract.) International Symposium on Medical Virology, Anaheim, Calif, Oct 1981.
Balachandran N, Frame B, Chemesky M, et al: Identification and typing of herpes simplex viruses with monoclonal antibodies. J Clin Microbiol 1982;16:205.
Barrasso R, Coupez F, Ionesco M, et al: Human papilloma viruses and cervical intraepithelial neoplasia: The role of colposcopy. Gynecol Oncol 1987;27:197.
Bauer HM, Ting Y, Greer CE, et al: Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. JAMA 1991;265:472.
Bell TA: *Chlamydia trachomatis* infection in adolescents. Med Clin North Am 1990;74:1225.
Bell TA, Hein K: Adolescents and sexually transmitted diseases. In Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, et al (eds): Sexually Transmitted Diseases. New York, McGraw-Hill, 1984.
Beral V: Cancer of the cervix: A sexually trarnsmitted infection? Lancet 1974; 1: 1037.
Berger RE: Acute epididymitis. Sex Transm Dis 1981;8:286.
Berger RE: Urethritis and epididymitis. Semin Urol 1983;1:138.
Berger RE, Alexander ER, Hamish JP, et al: Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: Prospective study of 50 cases. J Urol 1979; 121:750.
Berger RE, Alexander ER, Monda GD, et al: *Chlamydia trachomatis* as a cause of acute "idiopathic" epididymitis. N Engl J Med 1978;298: 301.
Berger RE, Kessler D, Holmes KK: The etiology and manifestations of epididymitis in young men: Correlations with sexual orientation. J Infect Dis 1987;155:1341.
Bieu O: Fenilitatsuntersuchungen bei der unspezifichen Epididymitis. Hautarzt 1959;10:134.
Billstein SA, Mattaliano Vl Jr: The "nuisance" sexually transmitted diseases: Molluscum contagiosum, scabies. and crab lice. Med Clin North Am 1990;74:1487.
Boslego JW, Tramont EC, Chung RC. et al: Efficacy trial of a parenteral gonococcal pilus vaccine in men. Vaccine 1991;9:154.
Bowie WR: Comparison of Gram stain and first voided urine sediment in the diagnosis of urethritis. Sex Transm Dis 1978;5:39.
Bowie WR: Approach to men with urethritis and urologic complications of sexually transmitted diseases. Med Clin North Am 1990;74: 1543.
Bowie WR, Alexander ER, Floyd JF, et al: Differential response of chlamydial- and ureaplasma-associated urethritis to sulfafurazole (sulfisoxazole) and aminocyclitols. Lancet 1976;2:1276.
Bowie WR, Alexander ER, Stimson JB, et al: Therapy for nongonococcal urethritis: Double-blind randomized comparison of two doses and two durations of minocycline. Ann Intern Med 1981;95:306.
Bowie WR, Pollock HM, Forsyth PS, et al: Bacteriology of the urethra in normal men and men with nongonococcal urethritis. J Clin Microbiol 1977a;6:482.
Bowie WR, Wang SP, Alexander ER, et al: Etiology of nongonococcal urethritis: Evidence for *C. trachomatis* and *U. urealyticum*. J Clin Invest 1977b;59:735.
Bowie WR, Yu JS, Jones HD: Partial efficacy of clindamycin against *Chlamydia trachomatis* in men with nongonococcal urethritis. Sex Transm Dis 1986;13:76.
Brackbill RM, Stemberg MR, Fishbein M: Where do people go for treatment of sexually transmitted diseases? Fam Plann Perspect 1999; 31:10.
Brehmer B, Grunig F, von Berger L: Radionuclide scrotal imaging: A useful diagnostic tool in patients with acute scrotal swelling? Scand J Urol Nephrol Suppl 1987;104:119.
Brenton DW: Hypoglycorrhachia in herpes simplex type 2 meningitis. Arch Neurol 1980;37:317.
Brown ST, Jafee HW, Zaidi A. et al: Sensitivity and specificity of diagnostic tests for genital infection and herpesvirus hominis. Sex Transm Dis 1979;6:10.
Brunham RC: Mucopurulent cervicitis: The ignored counterpan in women of urethritis in men. N Engl J Med 1984;311:1.
Burkhan CG: Scabies: An epidemiologic reassessment. Ann Intern Med 1983;98:498.
Burns WH, Saral R, Santos GW, et al: Isolation and characterization of resistant herpes simplex virus after acyclovir therapy. Lancet 1982; 1:421.
Campbell DJ: Gonorrhea in North Africa and the central Mediterranean. BMJ 1944;2:44.
Campion MJ, Singer A, Clarkson PK, et al: Increased risk of cervical neoplasia in consorts of men with penile condylomata acuminata. Lancet 1985;1:943.
Caplan LR, Kleman FJ, Berg S: Urinary retention probably secondary to herpes genitalis. N Engl J Med 1977;297:920.
Cappel R, De Cuyper F, Berg S, et al: Efficacy of a nucleic acid free herpetic subunit vaccine. Arch Virol 1980;65:15.
Cates W Jr, Weisner PJ, Curran JW: Sex and spermicides: Preventing unintended pregnancy and infection. JAMA 1982;148:1636.
Centers for Disease Control: Premarital sexual experiences among adolescent women–United States 1970-1988. Centers for Disease Control. 1991; 929-932.
Centers for Disease Control and Prevention: 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998;47(RR-I):I.
Chapel TA, Brown WJ, Jeffries C, et al: How reliable is the morphological diagnosis of penile ulcerations? Sex Transm Dis 1977;4:150.
Christenson B, Brostrom CH, Bottiger M, et al: An epidemic outbreak of hepatitis A among homosexual men in Stockholm. Am J Epidemiol 1982;116:599
Coggin J, zur Hausen H: Papillomaviruses and cancer. Cancer 1979;39: 45.
Cook LS, Koutsky LA, Holmes KK: Circumcision and sexually transmitted diseases. Am J Public Health 1994:84:197.
Corey L, Benedetti J, Critchlow C, et al: Treatment of primary first-episode genital herpes simplex virus infections with acyclovir: Results of topical, intravenous and oral therapy. J Antimicrob Chemother 1983[a]:12(Suppl B):79.
Corey L, Fife KH, Benedetti JK, et al: Intravenous acyclovir for the treatment of primary genital herpes. Ann Intern Med 1983b:98:914.
Corey L, Holmes KK: Sexual transmission of hepatitis A in homosexual men: Incidence and mechanism. N Engl J Med 1980;302: 435.
Corey L, Holmes KK: Genital herpes simplex virus infections: Current concepts in diagnosis, therapy, and prevention. Ann Intern Med 1983; 98:973.
Corey L, Nahmias ME, Guinan ME, et al: A trial of topical acyclovir in genital herpes simplex virus infections. N Engl J Med 1982;306: 1313.
Costas S, Van Blerk PJP: Incision of the external inguinal ring in acute epididymitis. Br J Urol 1973;45:555.
Coufalik ED. Taylor-Robinson D, Csonka GW: Treatment of nongonococcal urethritis with rifampicin as a means of defining the role of *Ureaplasma urealyticum*. Br J Vener Dis 1979;55:36.
Craig CP, Nahmias A: Different patterns of neurologic involvement with herpes simplex virus types 1 and 2: Isolation of herpes simplex virus from the buffy coat of two adults with meningitis. J Infect Dis 1973; 127:365.
Crawford G, Knapp JS. Hale J, et al: Asymptomatic gonorrhea in men. Science 1937,196:1352.
Crumpacker CS, Schnipper LE, Zaia JA, et al: Growth inhibition by acycloguanosine of herpesvirus isolated from human infections. Antimicrob Agents Chemothcr 1982;15:642.
Csango PA: *Chlamydia trachomatis* from men with nongonococcal urethritis: Simplified procedure for cultivation and isolation in replicating McCoy cell cultures. Acta Pathol Microbiol Scand B 1978;86: 257.
Curran JW: Economic consequences of pelvic inflammatory disease in the United States. Am J Obstet Gynecol 1980;138:848.
De Jong Z, Pontonnier F. Plante P, et al: The frecuency of *Chlamydia trachomatis* in acute epididymitis. Br J Urol 1988;62:76.
de Ruiters A, Thin RN: Genital herpes: A guide to pharmacological therapy. Drugs 1994;47:297.
Deck AJ, Shapiro RH, Berger RE: Epididymo-orchitis. In Schlossberg D (ed): Current Therapy of Infectious Disease, Ist ed. St. Louis, Mosby, 2000, pp 217-219.
Dees JE, Colston JAC: The use of sulfanilamide in gonococcus infecions: A preliminary report. JAMA 1937;108:1855.

Deguchi T, Yasuda M, Uno M, et al: Comparison among performances of a ligase chain reaction-based assay and two enzyme immunoassays in detecting *Chlamydia trachomatis* in urine specimens from men with nongonococcal urethritis. J Clin Microbiol 1996;34:1708.

Deheragoda P: Diagnosis of rectal gonorrhea by blind anorectal swabs compared with direct vision swabs taken via a proctoscope. Br J Vener Dis 1977;53:311.

Delvillar RG, Ireland GW, Cass AS: Early exploration in acute testicular conditions. J Urol 1972;108:887.

Diaz-Mitoma F, Sibbald RG, Shafran SD, et al: Oral famciclovir for the suppression of recurrent genital herpes: A randomized controlled trial. Collaborative Famciclovir Genital Herpes Research Group. JAMA 1998;280:887.

Douglas JM, Critchlow C, Benedetti J, et al: A double-blind study of oral acyclovir for suppression of recurrences of genital herpes simplex virus infection. N Engl J Med 1984;310:1551.

Dunn AE, Ogilvie MM: Intranuclear virus panicles in human genital wart tissue: Observations on the ultrastructure of the epidermal layer. J Ultrastruct Res 1968;22:282.

Ehrlick GD: Caveats of PCR. Clin Microbiol Newsl 1991;13:149.

Epstein WL: Molluscum contagiosum. Semin Dermatol 1992;11:184.

Falk V: Treatment of acute non-tuberculosis salpingitis with antibiotics alone and in combination with glucoconicoids. Acta Obstet Gynecol Scand 1965;44(Suppl 6):3.

Felman YM: Sexually transmitted diseases: Selections from the literature since 1990 syphilis: Epidemiology. Cutis 1993;52:72.

Ferris DG, Manin WH, Mathis DM, et al: Non-invasive detection of Chlamydia trachomatis urethritis in men by a rapid enzyme immunoassay test [published erratum appears in J Fam Pract 1991 Sep;33(3): 313]. J Fam Pract 1991;33:73.

Fitzgerald SW, Erickson S, DeWire DM, et al: Color Doppler sonography in the evaluation of the adult acute scrotum. J Ultrasound Med 1992; 11:543.

Fletcher MA: Vaccine candidates in STD. Int J STD AIDS 2001;12: 419.

Gartman E: Epididymitis: A reappraisal. Am J Surg 1961;101:756.

Gasparich JP, Mason JT, Greene HL, et al: Amiodarone-associated epididymitis: Drug-related epididymitis in the absence of infection. J Urol 1985; 133:971.

Gilson RJ: Sexually transmitted hepatitis: A review. Genitourin Med 1992;68:123.

Goldberg LH, Kaufman R, Conant MA, et al: Oral acyclovir for episodic treatment of recurrent genital herpes: efficacy and safety. J Am Acad Dermatol 1986;15:256.

Goldberg LH, Kaufman R, Kurtz TO, et al: Long term suppression of recurrent genital herpes with acyclovir: A five-year benchmark. Arch Dermatol 1993;129:582.

Goldmeier D: Herpetic proctitis and sacral radiculomyelopathy in homosexual men. BMJ 1979;2:549.

Goldmeier D, Bateman JRM, Rodin P: Urinary retention and intestinal obstruction associated with anorectal herpes simplex virus infection BMJ 1975;1:425.

Goldstein LC, Corey L, McDougall J, et al: Monoclonal antibodies to herpes simplex viruses: Use in antigenic typing and rapid diagnosis. J Infect Dis 1983;147:829.

Goodell SE, Quin TC, Mkrtichian, EE, et al: Herpes simplex proctitis in homosexual men: Clinical, sigmoidoscopic, and histopathological findings. N Engl J Med 1983;147:829.

Gottesman JE: Coccidioidomycosis of prostate and epididymis. With urethrocutaneous fistula. Urology 1974;4:311.

Granato PA, Schneible-Smith C, Weiner LB: Use of New York City medium for improved recovery on N. gonorrhoeae from clinical specimens. J Clin Microbiol 1981;13:963.

Grant JB, Costello CB, Sequeira PJ, Blacklock NJ: The role of *Chlamydia trachomatis* in epididymitis. Br J Urol 1987;60:355.

Graves RS, Engel WJ: Experimental production of epididymitis with sterlle urine: Clinical implications. J Urol 1950,64:601.

Greenberg SH: Nongonococcal urethritis. Arch Androl 1979;3:321.

Groseclose SL, et al: MMWR 2001;48(53):1.

Grossman JH III, Rivlin ME, Morrison JC: Diagnosis of chlamydial infection in pregnant women using the test pack chlamydial diagnostic kit. Obstet Gynecol 1991,77:801.

Handsfield HH, Alexander ER, Wang SP, et al: Differences in the therapeutic response of chlamydia-positive and chlamydia-negative forms of nongonococcal urethritis. J Am Vener Dis Assoc 1975;2:5.

Hanley HG: Non-specific epididymitis. Br J Surg 1966;53:873.

Hanrison WO: Cefaclor in the treatment of uncomplicated gonococcal urethritis. Postgrad Med J 1979;55:85

Harrison WO, Hooper RR, Kilpatrick ME, et al: Penicillin-resistant gonorrhea: Alternative therapy. In Seigenthaler W, Luthy R (eds): Current Chemotherapy. Washington, DC, American Society for Microbiology 1978, pp 194-195.

Harrison WO, Sanchez PL, Lancaster DJ, et al: Gonococcal urethritis. Urol Clin North Am 1984,11 :45

Hawkins DA, Tylor-Robinson D, Thomas BJ, Harris JR: Microbiological survery of acute epididymitis. Genitourin Med 1986,62:342.

Hernandez Al, Alvarez DC, Gili M, et al: Oral sex as a risk factor for *Chlamydia*-negative ureaplasma-negative nongonococcal urethritis. Sex Transm Dis 1988;15:100.

Holmes KK, Handsfield HH, Wang SP, et al: Etiology of nongonococcal urethritis. N Engl J Med 1975;292:1199.

Hooper RR, Wiesner PJ, Hanrison WO, et al: Cohort study of venereal diseases: 1. Risk of transmission from infected women to men. Am J Epidemiol 1978;107:235.

Hoosen AA, O'Farrell N, van den Ende J: Microbiology of acute epididymitis in a developing commmunity. Genitourin Med 1993,69:361.

Hooton TM, Roberts MC. Roberts PL, et al: Prevalence of *Mycoplasma genitalium* determined by DNA probe in men with urethritis. Lancet 1988;1:266.

Hunt M: Sexual Behavior in the Seventies. Playboy Press, 1974, pp 150-152.

Hutchinson DB, Farquhar JA: Trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of malaria, toxoplasmosis, and pediculosis. Rev Infect Dis 1982;4: 419.

Jacobs NF, Kraus SJ: Gonococcal and nongonococcal urethritis in men. Clinical and laboratory differentiation. Ann Intern Med 1975 82:7.

Jacobs SC. Hebert LA, Piering WF, et al: Acute motor paralytic bladder in renal transplant patients with anogenital herpes infection. J Urol 1980;123:426.

James-Holmquest AN, Wende RD, Mudd RL, et al: Comparison of atmospheric conditions for culture of clinical specimens of *Neisseria gonorrhoeae.* Appl Microbiol 1973;26:466.

John J, Donaid WH: Asymptomatic urethral gonorrhea in men. Br J Vener Dis 1978;54:322.

Johnson PC, Farnie MA: Testing for syphilis. Dermatol Clin 1994,12:9.

Johnson RE: Epidemiologic and prophylactic treatment of gonorrhea: A decision analysis review. Sex Transm Dis 1979 6: 159.

Joseph AK, Rosen T: Laboratory techniques used in the diagnosis of chancroid, granuloma inguinale, and lymphogranuloma venereum. Dermatol Clin 1994:12:1.

Joyner JL, Douglas JM, Ragsdale S, et al: Comparative prevalence of infection with *Trichomonas vaginalis* among men attending a sexually transmitted diseases clinic. Sex Transm Dis 2000;27:236.

Judson FN: Epidemiology and control of nongonococcal urethritis and genital chlamydiai infections: A review. Sex Transm Dis 1981; 8(Suppl):117.

Judson FN: Treatment of uncomplicated gonorrhea with ceftriaxone: A review. Sex Transm Dis 1986;13(Suppl):199.

Judson FN, Penley KA. Robinson ME, et al: Comparative prevalence rates of sexually transmitted diseases in heterosexual and homosexual men. Epidemiology 1980:112:836.

Kalichman SC, Nachimson D, Cherry C, et al: AIDS treatment advances and behavioral prevention setbacks: Preliminary assessment of reduced perceived threat of HIV-AIDS. Health Psychol 1998;17: 546.

Kampmeier RH: Introduction of sulfonamide therapy for gonorrhea. Sex Transm Dls 1983;10:81.

Kaneti J, Sarov B, Sarov I: IgG and IgA antibodies specific for *Chlamydia trachomatis* epididymitis diagnosed by fluorescent monoclonal antibody. Urology 1988;30:395.

Kassler WJ, Cates W Jr: The epidemiology and prevention of sexually transmitted diseases. Urol Clin North Am 1992;19:1.

Kazzaz BA, Salmo NA: Epididymitis due to *Schistosoma haematobium* Infection. Trop Geogr Med 1974;26:333.

Kellogg DS, Holmes KK, Hill GA: Cumitech 4: Laboratory diagnosis of gonorrhea. Washington, DC, American Society for Microbiology, 1976.

Kinghom GR: Genital herpes: Natural history and treatment of acute episodes. J Med Virol 1993;Suppl 1:33.

Klein EJ, Fisher LS, Chow AW, et al: Anorectal gonococcal infection. Ann Intern Med 1977;86:340.
Klotz SA, Drutz DJ, Tam MR, et al: Hemorrhagic proctitis due to lymphogranuloma venereum serogroup L. N Engl J Med 1983;308:1563.
Knapp JS, Thomsberry C, Schoolnik GK, et al: Phenotypic and epidemiologic correlates of auxotype in *Neisseria gonorrhoeae*. J Infect Dis 1978;138:160.
Koch A, Bilina A, Teodorowicz L, et al: *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in patients with sexually transmitted diseases. Wien Klin Wochenschr 1997,109:584
Kojima H, Wang SP, Kuo CC, Grayston JT: Local antibody in semen for rapid diagnosis of *Chlamydia trachomatis* epididymitis. J Urol 1988;140:528.
Koumans EH, Johnson RE, Knapp JS, et al: Laboratory testing for *Neisseria gonorrhoeae* by recently introduced nonculture tests: A performance review with clinical and public health considerations. Clin Infect Dis 1998;27:1171.
Krauss SJ: Evaluation and management of acute genital ulcers on sexually active patients. Urol Clin North Am 1984;11:155.
Krieger JN, Hooton TM, Brust PJ, et al: Evaluation of chronic urethritis. Defining the role for endoscopic procedures. Arch Intern Med 1988; 148:703.
Krieger JN, Jenny C, Verdon M, et al: Clinical manifestations of trichomoniasis in men. Ann Intern Med 1993;118:844.
Kristensen JK, Scheibel JH: Etiology of acute epididymitis in a venereal disease clinic. Sex Transm Dis 1984,11:32.
Lafferty WE, Downey L, Celum C, et al: Herpes simplex virus type I as a cause of genital herpes: Impact on surveillance and prevention. J Infect Dis 2000; 181:1454.
Lafferty WE, Hughes JP, Handsfield HH: Sexually transmitted diseases in men who have sex with men. Acquisition of gonorrhea and nongonococcal urethritis by fellatio and implications for STD/HIV prevention. Sex Transm Dis 1997;24:272.
Lang E, Humphreys DW, Jaqua SM: Crusted scabies: A case report and review of the literature. S D J Med 1989;42:15.
Lapides J, Harwig K, Anderson EC, et al: Oxyphenbutazone therapy for mumps orchitis and acute epididymitis and osteitis pubis. J Urol 1964; 98:526.
Lassus A, Paavonen J, Kousa M, Saikku P: Erythromycin and lymecycline treatment in *Chlamydia*-positive and *Chlamydia*-negative nongonococcal urethritis: A partner-controlled study. Acta Derm Venereol 1979; 59:278.
Linder K: Conoblennurrhoe, Finehlussblennorrhoe, und trachoma. Albrect von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 1911;78:345.
Lukehart SA, Tam MR, Hom J, et al: Characterization of monoclonal antibodies to *Treponema pallidum*. J Immunol 1985;134:585.
Manin DH: Chlamydial infections. Med Clin North Am 1990;74:1367.
Marx IL: Vaccinating with bacterial pili. Science 1980;209:1103.
McCartney WH: Radionuclide genital imaging. Urol Radiol 1992: 14:96.
McCutchan JA: Gonorrhea and nongonococcal urethritis. In Braude AI (ed): Medical Microbiology and Infectious Disease. Philadelphia, WB Saunders, 1981.
McFarlane ES, Embil JA, Manuel FR, et al: Antibodies to hepatitis A antigen in relation to number of lifetime sexual panners in patients attending an STD clinic. Br J Vener Dis 1981;57:58.
Melekos MD, Asbach HW: Epididymitis: Aspects concerning etiology and treatment. J Urol 1987;138:83.
Mertz G, Corey L: Genital herpes simplex virus infections in adults. Urol Clin North Am 1984;11:103.
Mertz GJ. Jourden P, Peterman G, et al: Herpes simplex virus type-2 glycoprotein subunit vaccine: Tolerance and immunogenicity. Cammel. Calif, American Federation of Clinical Research, Westem Section, 1983.
Mertz GJ, Jourden J, Winter C. et al: Sexual transmission of initial genital herpes (HSV): Implications for prevention. (Abstract 622.) 21st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Chicago, 1981.
Mertz GJ, Reichman R, Dolin R, et al: Double-blind placebo controlled trial of oral acyclovir for first-episode genital herpes. 22nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Miami Beach, Fla, 1982.
Middleton WD, Siegel BA, Melson GL, et al: Acute scrotal disorders: Prospective comparison of color Doppler US and testicular scintigraphy. Radiology 1990;177:177.
Mindel A, Adler MW, Sutherland S, et al: Intravenous acyclovir treatment for primary genital herpes. Lancet 1982;1:697.
Mitchell CJ, Huins TJ: Acute brucellosis presenting as epididymo-orchitis. (Letter.) BMJ 1974;2:557.
Mittemeyer JT, Lennox KW, Borski AA: Epididymitis: A review of 610 cases. J Urol 1966;95:390.
Modarress KJ, Cullen AP, Jaffurs WJ, et al: Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in swab specimens by the Hybrid Capture II and PACE 2 nucleic acid probe tests. Sex Transm Dis 1999;26:303.
Moore CA, Lockett BL, Lennox KW, et al: Prednisone in the treatment of acute epididymitis: A cooperative study. J Urol 1971;106:578.
Morse SA: Chancroid and *Haemophilus ducreyi*. Clin Microbiol Rev 1989;2:137.
Moseley R, Corey L, Winter C, et al: Comparison of the indirect immunoperoxidase and direct immunofluorescence technique with viral isolation for the diagnosis of genital herpes simplex virus infection. J Clin Microbiol 1981;13:913.
Mulcahy FM, Bignell CJ, Rajakumar R, et al: Prevalence of chlamydial infection in acute epididymo-orchitis. Genitourin Med 1987;63:16.
Nahmias AJ, Naib ZM, Josey WE: Prospective studies of the association of genital herpes simplex virus infection and cervical anaplasia. Cancer Res 1973;33:1491.
Nahmias AJ, Roizman D: Infection with herpes simplex virus 1 and 2. N Engl J Med 1973;29:667.
Nilson AE, Aasen T, Halsos AM, et al: Efficacy of oral acyclovir in the treatment of initial and recurrent genital herpes. Lancet 1981;2:571.
Oates JK, Greenhouse PR: Retention of urine in anogenital herpetic infection. Lancet 1978;1:691.
Olier C: Diagnosis of acute chlamydial epididymitis. Prog Reprod Biol 1981;8:161.
Oliver L, Wald A, Kim M, et al: Seroprevalence of herpes simplex virus infections in a family medicine clinic. Arch Fam Med 1995;4:228.
Oriel JD: Natural history of genital wans. Br J Vener Dis 1971;47:1.
Oriel JD, Almeida JD: Demonstration of virus particles in human genital wans. Br J Vener Dis 1970;37:37.
Oriel JD, Reeve P, Thomas BJ, et al: Infection with *Chlamydia* group A in men with urethritis due to *Neisseria gonorrhoeae*. J Infect Dis 1975; 131:376.
Orkin M, Maibach HI: Scabies therapy–1993. Semin Dermatol 1993; 12:22.
Ostergaard L: Sexual behaviour of adolescents before and after the advent of AIDS. Genitourin Med 1997;73:448.
Ostergard DR: The effect of age, gravidity, and parity on the location of the cervical squamo-columnar junction as determined by colposcopy. Am J Obstet Gynecol 1977;129:59.
Paavonen J, Kousa M, Saikku P, et al: Examination of men with nongonococcal urethritis and their sexual partners for *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum*. Sex Transm Dis 1978;5:93.
Pearson RC, Baumber CD, McGhie D, Thambar IV: The relevance of *Chlamydia trachomatis* in acute epididymitis in young men. Br J Urol 1988;62:72.
Pedersen AHB, Bonin P: Screening females for asymptomatic gonorrhea infection. Nonhwest Med 1971;70:255.
Pederson JF, Holm HH, Hald T: Torsion of the testis diagnosed by ultrasound. J Urol 1975; 113:66.
Pelouse PS: Epididymitis. In Gonorrhea in the Male and Female. Philadelphia, WB Saunders, 1941.
Perroud HM, Miedzybrodzka K: Chlamydial infection of the urethra in men. Br J Vener Dis 1978;54:45.
Pessione F, Dolivo M, Casin I, et al: Sexual behavior and smoking: Risk factor for urethritis in men. Sex Transm Dis 1988:15:119.
Peterson EP, Schmidt OW, Goldstein LG, et al: Typing of clinical HSV isolates using mouse monoclonal antibodies to HSV- 1 and HSV-2: Comparison with type-specific rabbit antisera and restriction endonuclease analysis of viral DNA. J Clin Microbiol 1983:17:92.
Portnoy J, Mendelson J, Clecner B, et al: Asymptomatic gonorrhea in the male. Can Med Assoc J 1974;110:169.
Potts JF: Chlamydial infection. Screening and management update, 1992. Postgrad Med 1992;91:120.
Quinn TC: DNA amplification assays: A new standard for diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections. Ann Acad Med Singapore 1995; 24:627.
Quinn TC, Corey L, Chaffee RG, et al: The etiology of anorectal infections in homosexual men. Am J Med 1981a;71:395.

Quinn TC, Goodell SE, Mkrtichian E, et al: *Chlamydia trachomatis* proctitis. N Engl J Med 1981b;305:195.

Ramstedt K. Forssman L. Johannisson G: Contact tracing in the control of genital *Chlamydia trachomatis* infection. Int J STD AIDS 1991; 2:116.

Reeves WC, Corey L, Adams HG, et al: Risk of recurrence after first episodes of genital herpes: Relation to HSV type and antibody response. N Engl J Med 1981;305:315.

Reichman RC, Badger GJ, Guinan ME, et al: Topically administered acyclovir in the treatment of recurrent genital herpes simplex genitalis: A controlled trial. J Infect Dis 1983;147:336.

Rein DB, Kassler WJ, Irwin KL, Rabiee L: Direct medical cost of pelvic inflammatory disease and its sequelae: Decreasing but still substantial. Obstet Gynecol 2000;95:397.

Riccardi NB, Felman YM: Laboratory diagnosis in the problem of suspected gonococcal infection. JAMA 1979;242:2703.

Richman DD, Cleveland PH, Oxman MN: A rapid enzyme immunofiltration technique using monoclonal antibodies to serotype herpes simplex virus. J Med Virol 1982;9:299.

Richmond SJ, Hilton AL, Clark SKR: Chlamydial infection: Role of *Chlamydia* subgroup A in nongonococcal and postgonococcal urethritis. Br J Vener Dis 1972;48:437.

Richmond SJ, Sparling PF: Genital chlamydial infections. Am J Epidemiol 1976;103:428.

Ridgway GL, Taylor-Robinson D: Current problems in microbiology: 1. Chlamydial infections: Which laboratory test? Gen Clin Pathol 1991;44: 1.

Riehle RA, Williams JJ: Transient neuropathic bladder following herpes simplex genitalis. J Urol 1979;122:283.

Ripa KT, Mardh PA, Thelin I: *Chlamydia trachomatis* urethritis in men attending a venereal disease clinic: A culture and therapeutic study. Acta Derm Venereol 1978;58:175.

Robinson WS: The enigma of non-A, non-B hepatitis. J Infect Dis 1982;145:387.

Roesel DJ, Gwanzura L, Mason PR, et al: Polymerase chain reaction detection of *Haemophilus ducreyi* DNA. Sex Transm Infect 1998; 74:63.

Rolfs RT, Goldberg M, Sharrar RG: Risk factors for syphilis: Cocaine use and prostitution. Am J Public Health 1990;80:853.

Rolfs RT, Nakbihima AK: Epidemiology of primary and secondary syphilis in the United States, 1981-1989. JAMA 1990;264:1432.

Ronald AR, Plummer FA: Chancroid and granuloma inguinale. Clin Lab Med 1989;9:535.

Root TE, Edwards LD, Spengler PJ: Nongonococcal urethritis: A survey of clinical and laboratory features. Sex Transm Dis 1980;7:59.

Schachler J: Chlamydial infections. N Engl J Med 1978,298:423.

Scheibel JH, Anderson IT, Brandenhoff P, et al: *Chlamydia trachomatis* in acute epididymitis. Scand J Urol Nephrol 1983;17:47.

Scriba M: Protection of guinea pigs against primary and recurrent genital herpes infections by immunization with live heterologous or homologous herpes simplex virus: Implications for herpes virus vaccine. Med Microbiol Immunol 1978;166:63.

Segura JW, Smith TF, Weed LA, et al: *Chlamydia* and nonspecific urethritis. J Urol 1977;117:720.

Shapiro SR, Breschi CC: Acute epididymitis in Vietnam: Review of 52 cases. Milit Med 1973;138:643.

Simmons PD: Evaluation of the early morning smear investigation. Br J Vener Dis 1978;54:128.

Smith DR: Treatment of epididymitis by infiltration of the spermatic cord with procaine HCI. J Urol 1971;46:74.

Smith GL, Greenup R, Takafuji ET: Circumcision as a risk factor for urethritis in racial groups. Am J Public Health 1987;77:452.

Sorensen RC: Adolescent Sexuality in Contemporary America. New York, World, 1972.

Spruance SL, Crumpacker CS, Schnipper LE, et al: Topical 10% acyclovir (ACV) in polyethylene glycol (PEG) for herpes simplex labialis: Results of treatment begun in the prodrome and erythema stages. 22nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Miami Beach, Fla, 1982.

Stamm WE: Diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infections using antigen detection methods. Diagn Microbiol Infect Dis 1986;4(Suppl 3):936.

Stamm WE: Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* genitourinary infections. Ann Intern Med 1988;108:710.

Stamm WE, Hicks CB. Martin DH, et al: Azithromycin for empirical treatment of the nongonococcal urethritis syndrome in men. A randomized double-blind study. JAMA 1995;274:545.

Staton M, Leukefeld C, Logan TK, et al: Risky sex behavior and substance use among young adults. Health Soc Work 1999;24:147.

Stimson JB, Hale J, Bowie WR, et al: Tetracycline resistant *Ureaplasma urealyticum*: A cause of persistent urethritis. Ann Intern Med 1981;94:192.

Strauss SE, Seidland NM, Tikiff HE, et al: Effect of oral acyclovir treatment on symptomatic and asymptomatic virus shedding in recurrent herpes. Sex Transm Dis 1989; 16:107.

Sufnn G: Acute epididymitis. Sex Transm Dis 1980;8:132.

Swartz SL, Kraus SJ, Herrmann KL, et al: Diagnosis and etiology of nongonococcal urethritis. J Infect Dis 1978;138:445.

Syrjanen KJ, Heinonen UM, Kauraniemi T: Cytologic evidence of the association of condylomatous lesions with dysplastic and neoplastic changes in the uterine cervix. Acta Cytol 1981;25:17.

Taylor-Robinon D, Gilroy CB, Hay PE: Occurrence of *Mycoplasma genitalium* in different populations and its clinical significance. Clin Infect Dis 1993;1:S66.

Taylor-Robinson D, McCormack WM: The genital mycoplasmas. N Engl J Med 1980;302: 1003.

Terho P: *Chlamydia trachomatis* in gonococcal and postgonococcal urethritis. Br J Vener Dis 1978a;54:326.

Terho P: *Chlamydia trachomatis* in non-specific urethritis. Br J Vener Dis 1978b;54:251.

Thayer JD, Marin JE: A selective medium for the cultivation of *N. gonorrhoeae* and *N. meningitidis*. Public Health Rep 1964;79:49.

Thelin I, Wennstrom AM, Mardh PA: Contact tracing in patients with genital chlamydial infection. Br J Vener Dis 1980;56:93.

Thomas D, Simpson K, Ostojic H, et al: Bacteremic epididymo-orchitis due to *Hemophilus influenzae* type B. J Urol 1981;126: 832.

Thompson SE, Washington AE: Epidemiology of sexually transmitted *Chlamydia trachomatis* infections. Epidemiol Rev 1983,5:96.

Trambert MA, Mattrey RF, Levine D, et al: Subacute scrotal pain: Evaluation of torsion versus epididymitis with MR imaging. Radiology 1990; 175:53.

Urban MA, Coury-Doniger P, Reichman RC: Results of a screening program for *Chlamydia trachomatis* infection in men attending a sexually transmitted diseases clinic. Sex Transm Dis 1997,24:587.

Van Dyck E, Piot P: Laboratory techniques in the investigation of chancroid, lymphogranuloma venereum and donovanosis. Genitourin Med 1992;68:130.

Vaughn-Jackson JD, Dunlop EMC, Daroughar S, et al: Urethritis due o *Chlamydia trachomatis*. Br J Vener Dis 1977;53:180.

Vieras F: Evolution of acute epididymitis to testicular infarction. Scintigraphic demonstration. Clin Nucl Med 1986; 11:158.

Wallin JE, Thompson SE, Zaidi A, et al: Urethritis in women attending an STD clinic. Br J Vener Dis 1981;57:50.

Wason RA: Gonorrhea and acute epididymitis. Milit Med 1979;144: 785.

Wenworth BB, Bonin P, Holmes KK, et al: Isolation of viruses, bacteria and other organistics from venereal disease clinic patients: Methodology and problems associated with mulfiple isolations. Healh Lab Sci 1973: 10:75.

Westrom L: Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. Am J Obstet Gynecol 1975;121:707.

Westrom L: Incidence, prevalence, and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. Am J Obstet Gynecol 1980;138:880.

Wiesner PJ: Selected aspects of the epidemiology of nongonococcal urethritis. In Hobson D, Holmes KK (eds): Nongonococcal Urethritis and Related Oculogenital Infections. Washington, DC, The American Society for Microbiology, 1977.

Wilbert DM, Schaerfe CW, Stem WD, et al: Evaluation of the acute scrotum by color-coded Doppler ultrasonography. J Urol 1993;149: 1475.

William DC: Hepatitis and other sexually transmitted diseases in gay men and lesbians. Sex Transm Dis 1981;8(Suppl):330.

Wong JL, Hines PA, Brasher MD, et al: The etiology of nongonococcal urethritis in men attending a venereal disease clinic. Sex Transm Dis 1977;4:4.

Workowski KA: The 1998 CDC sexually transmitted diseases treatment guidelines. Curr Infec Dis Rep 2000;2:44.

18
SIDA Y AFECCIONES RELACIONADAS

John N. Krieger
John M. Corman

Biología del HIV y retrovirus relacionados
Retrovirus
Retrovirus y neoplasias
Identificación del HIV
Características y origen del HIV
Patogenia del HIV-1
Estrategias antirretrovirales

Diagnóstico, historia natural y clasificación de la infección por el HIV-1
Diagnóstico de la infección por el HIV-1
Historia natural de la infección por el HIV-1
Clasificación de la infección por el HIV-1

Epidemiología
La epidemia de SIDA
Modos de transmisión y principales grupos de riesgo

SIDA e infecciones por el HIV en la práctica urológica
Compromiso del tracto genitourinario
Protección propia y del equipo de salud
Profilaxis posexposición
Pruebas para la infección por el HIV

El SIDA es la manifestación clínica más grave de la infección por el HIV. Este síndrome se caracteriza por el desarrollo de infecciones oportunistas serias, neoplasias u otras afecciones que ponen en riesgo la vida, y da como resultado una inmunosupresión progresiva, secundaria a la infección viral.

Los primeros casos de SIDA se describieron en 1981, y el número de los publicados aumentó con gran rapidez. Los primeros 100.000 casos de SIDA se registraron durante un período de 8 años, mientras que los 100.000 casos siguientes se conocieron en el curso de 2 años. Al final del milenio, se calculaba que más de 40 millones de personas estaban infectadas en todo el mundo, con unos 14 millones de muertes (Piot, 1998). Estos cálculos incluyen unas 650.000 a 900.000 personas infectadas por el HIV en los Estados Unidos. A pesar de estadísticas tan terribles, los progresos fueron de tal magnitud que permitieron mejorar el manejo de las infecciones oportunistas, la quimioterapia antiviral específica y la duración y la calidad de vida de las personas infectadas.

El crecimiento exponencial del conocimiento sobre el SIDA y las afecciones relacionadas hará que gran parte de la información actual quede desactualizada dentro de un período muy corto. Este capítulo tratará acerca de los conceptos básicos sobre los cuales se basará el progreso de los conocimientos, más que sobre las formas nuevas de quimioterapia o los detalles del manejo clínico. Por lo tanto, comenzaremos con la biología de la infección. En la actualidad se sabe mucho acerca de este tema fundamental. Además, la comprensión de los principios básicos ayudará a los urólogos a enfrentarse a los cambios en el cuidado médico y los temas sociales y económicos. Consideraremos en forma breve las manifestaciones clínicas y la epidemiología. Le damos poca preeminencia a los temas específicos sobre el tratamiento porque el manejo médico general de los pacientes con SIDA y la infección por el HIV no entran dentro de la práctica de la mayoría de los urólogos. En cambio, haremos hincapié en los temas de interés urológico.

BIOLOGÍA DEL HIV Y RETROVIRUS RELACIONADOS

Después de haberse descrito por primera vez el SIDA, en 1981, la identificación temprana de las vías principales de transmisión mediante el contacto sexual entre los hombres homosexuales y la transmisión a los pacientes hemofílicos y otros receptores de transfusiones indicó el papel del agente infeccioso. La información y los métodos ba-

sados en los trabajos iniciales con retrovirus condujeron al desarrollo de pruebas diagnósticas y adelantos rápidos en el conocimiento de la etiología de la enfermedad y las vías de transmisión. Además, el tratamiento antirretroviral específico ha mejorado en forma notable el manejo clínico. Esta sección define las propiedades particulares de los retrovirus y considera al HIV como el agente causal del SIDA, en el contexto de otros retrovirus.

Retrovirus

El flujo "usual" de la información genética va del DNA al RNA, proceso denominado *transcripción*, y luego, del RNA a las proteínas, proceso denominado *traducción*. En los retrovirus, este flujo de información genética es diferente. Los retrovirus contienen su información genética en el RNA. Durante la replicación, una copia del RNA viral es transcripta por la DNA polimerasa viral. Ese proceso de transcripción reversa es la característica distintiva de los retrovirus. Para establecer la infección, el DNA viral se integra al genoma de las células del huésped (fig. 18-1) (Watkins y col., 1995; Swanstrom y Wehbie, 1999). La infección por los retrovirus no suele provocar la lisis de las células del huésped. Por lo tanto, la infección retroviral tiende a ser permanente. La propagación del virus dentro de las células infectadas puede producirse a través de la formación de partículas virales nuevas seguida por la infección de otras células (transmisión horizontal) o por la replicación de las células infectadas (transmisión vertical).

Retrovirus y neoplasias

Los retrovirus fueron descritos por primera vez en las leucemias y los linfomas de los pollos. Al principio de la década de 1950, se demostró que el virus de la leucemia murina, un retrovirus, causa la leucemia en las cepas endocriadas de ratones de laboratorio. Muchos otros retrovirus han sido identificados como causa de neoplasias en los animales, como el virus de la leucemia felina, el cual origina el linfosarcoma en los gatos tras una fase latente prolongada (Watkins y col., 1995). Al principio de la dé-

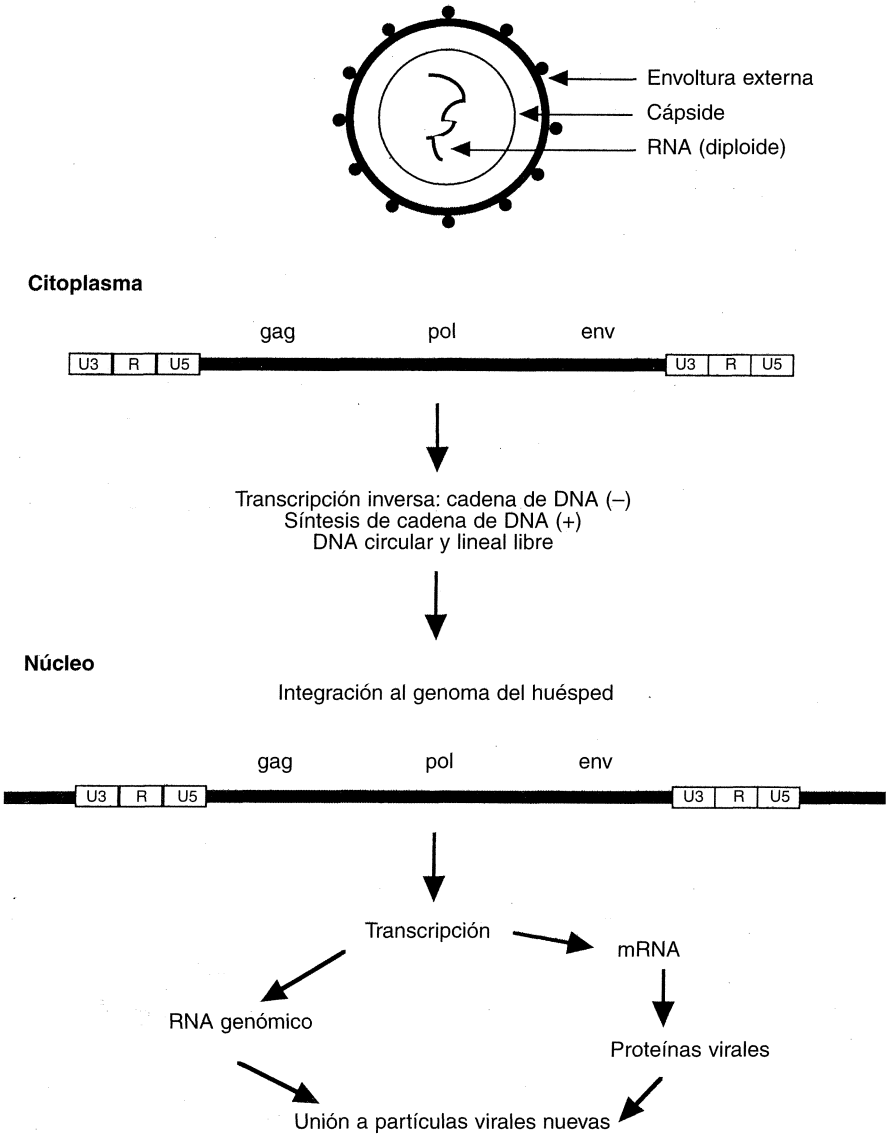


Fig. 18-1. Ciclo vital del HIV. El retrovirus ataca la célula y penetra a través de su superficie. El RNA del virus se descubre en el citoplasma de la célula huésped, a lo cual sigue la transcripción inversa al DNA de doble cadena. Este DNA viral es transportado al núcleo de la célula del huésped donde primero es circularizado y luego integrado al genoma del huésped como DNA proviral. El provirus es transcrito al RNA viral, que puede tornarse RNA genómico viral o servir como molde para los RNA mensajeros (mRNA), los cuales son traducidos en proteínas del virus. (De Watkins BA, Klotman ME, Gallo RC: Human immunodeficiency viruses. In Mandell GL, Bennett J, Dolin R [eds.]: Mandell, Douglas, and Benett's. Principles and Practice of Infectious Diseases, 4ª ed, vol. 2. New York, Churchill Livingstone, 1995, págs. 1590-1606.)

cada de 1970, se comprobó que las leucemias en los gibones eran provocadas por retrovirus. Sin embargo, hasta el momento han sido varios los esfuerzos para identificar a los retrovirus humanos asociados con las leucemias (Watkins y col., 1995; Swanstrom y Wehbie, 1999).

Recién en 1982 se aisló en forma concluyente un retrovirus humano con actividad biológica. Un avance técnico muy importante fue el desarrollo de un sistema de cultivo de tejidos que permitió el crecimiento a largo plazo de las células T humanas y, de esta manera, el cultivo de una variedad de neoplasias de células T. Usando estos métodos junto con análisis sensibles para la transcriptasa inversa, Poiez y col. aislaron el primer retrovirus humano de pacientes con neoplasias cutáneas de células T. Este virus fue denominado *virus de células linfoproliferativas T del tipo 1* (HTLV-1) (Watkins y col., 1995). En realidad, estas neoplasias se conocen actualmente como *leucemia de células T del adulto.* Un virus relacionado se aisló de un paciente con una variante de células T de la leucemia de células vellosas y se lo denominó *virus de células linfoproliferativas T del tipo 2* (HTLV-2), el segundo retrovirus humano descubierto.

Identificación del HIV

Las primeras descripciones del SIDA sugerían una causa infecciosa. Estos cuadros indicaban un agrupamiento de casos y la transmisión por contacto sexual y productos de la sangre. Además, ciertos hallazgos señalaban que el agente causal podría ser un retrovirus. Primero, el SIDA era una enfermedad de las células T, y el retrovirus humano conocido afectaba a las células T tróficas. Segundo, un grupo de retrovirus de los animales, como el virus de la leucemia felina, se asociaba con la inmunosupresión (Watkins y col., 1995). Tercero, había un gran intervalo entre la transmisión y la enfermedad, al igual de lo que sucedía con otras enfermedades virales. Por último, como el agente podía ser transmitido por productos sanguíneos filtrados, era posible que no fuese una bacteria u otro microorganismo de mayor tamaño.

En 1983, Barre-Sinoussi y col. identificaron un retrovirus que luego se comprobó que era el agente causal. Debido a que este virus es altamente citotóxico para los linfocitos T, era difícil que creciera en cantidad. La caracterización de los virus fue posible después de la identificación de la línea de linfocitos T que permitió la replicación viral. En la actualidad, el agente causal se conoce como *virus de la inmunodeficiencia humana del tipo 1* (HIV-1). El hecho de que el agente causal del SIDA es un retrovirus hace posible predecir muchas relaciones poco comunes entre el virus y el huésped y las dificultades enormes que deben ser vencidas para controlar una infección viral lenta (Hasse, 1995; Swanstrom y Wehbie, 1999).

Características y origen del HIV

El HIV es un retrovirus de la subfamilia denominada *lentivirus*. En latín, *lentus* significa "lento". El nombre es preciso porque en las infecciones por lentivirus es característico que haya un intervalo de meses o años entre la infección del huésped y la aparición de los síntomas (Hasse, 1995). Por el contrario, otras subfamilias de retrovirus transforman las células en cultivo e inducen la formación de tipos variados de tumores (retrovirus oncogénicos) o establecen infecciones persistentes e inaparentes. En la actualidad, se sabe que el HIV-1 no tiene una relación estrecha con el HTLV, el HTLV-1 y el HTLV-2, como se pensó en un principio (Hasse, 1995).

Desde el punto de vista genético, los lentivirus son heterogéneos, con gran diversidad en la región de las áreas genómicas que codifican la proteína de la envoltura viral. Esta diversidad es importante porque la envoltura viral es la zona que entra en contacto directo con el sistema inmune del huésped. Mediante el uso de técnicas y sondas para el HIV-1, en los habitantes del oeste de África fue identificado un virus poco relacionado que también causa el SIDA. Este virus se denominó *virus de la inmunodeficiencia humana del tipo 2* (HIV-2). El HIV-1 y el HIV-2 son antigénicamente distintos y difieren en su patogenicidad. El HIV-2 se transmite con menor rapidez que el HIV-1, y es menos virulento. El HIV-2 es semejante al HIV-1 en muchos aspectos. Los virus tienen modos similares de transmisión, y el HIV-2 también causa un síndrome de inmunodeficiencia. Debido al número de casos tan pequeño de infecciones por el HIV-2 que se presentó en los Estados Unidos, este capítulo está dedicado a la infección causada por el HIV-1.

Al igual que otros lentivirus, el HIV-1 tiene una forma esférica y una envoltura externa, proyecciones variables de la superficie y una cápside icosahédrica que contiene una ribonucleoproteína más compleja, con una estructura central o core (fig. 18-2) (Hasse, 1995; Swanstrom y Wehbie, 1999). Desde la superficie del virión se proyectan 72 protrusiones (Watkins y col., 1995). Estas estructuras de la envoltura están compuestas por las glucoproteínas denominadas gp120 y gp41. El core cónico del HIV también es similar al de otros lentivirus, con un polipéptido estructural mayor (p24) y otros polipéptidos derivados de un precursor común, que forman un armazón alrededor del core o un complejo con el RNA del virión (Hasse, 1995).

El genoma del HIV-1 codifica cuatro genes de replicación: el *gag*, el *pro*, el *pol* y el *env* (Swanstrom y Wehbie, 1999). El gen *gag* codifica las proteínas estructurales de la cápside viral. El gen *pro* codifica la proteasa viral responsable del clivaje de las proteínas precursoras. El gen *pol* codifica las enzimas transcriptasa inversa e integrasa del virus, mientras que el gen *env* codifica la envoltura glucoproteica. Además, el HIV-1 tiene seis genes auxiliares que son esenciales para las funciones de regulación.

La evidencia actual indica que tanto el HIV-1 como el HIV-2 se originaron por la transmisión cruzada entre especies de otros primates (Hasse, 1995; Swanstrom y Wehbie, 1999). Estos datos fueron obtenidos comparando el HIV-1 y el HIV-2 con los retrovirus relacionados que infectan a los monos y a los grandes primates, denominados *virus de la inmunodeficiencia de los simios*. Genéticamente, el HIV-1 está muy relacionado con un virus de la inmunodeficiencia aislado de los chimpancés. El HIV-2 tiene una relación estrecha con un virus de la inmunodeficiencia aislado de los monos cercopitecos man-

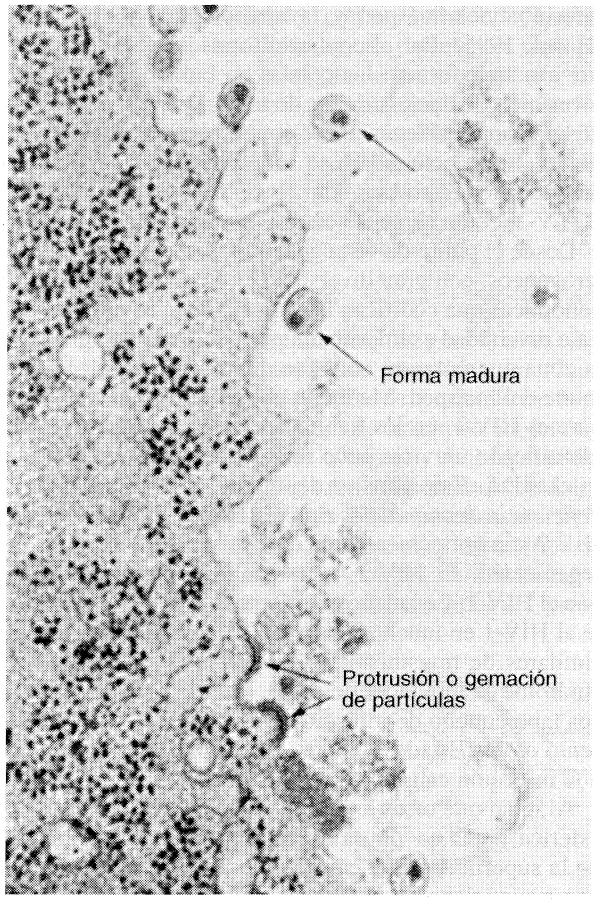


Fig. 18-2. Como otros lentivirus, el HIV tiene forma esférica, envoltura externa, proyecciones variables de la superficie y una cápside icosahédrica que contiene ribonucleoproteína compleja con un core central. (Micrografía electrónica cortesía de Centers for Disease Control and Prevention.)

chados (catirrinos). La variedad inicial de la infección por el HIV-2 en el oeste del África se superpone con la variedad de los cercopitecos. La gran similitud de las secuencias genéticas, la infección documentada de los seres humanos por el virus de la inmunodeficiencia de los simios y la naturaleza benigna o la infección natural en los monos indican que el HIV se originó en un primate, posiblemente en África, con la posterior infección de los seres humanos. Estas infecciones cruzadas entre especies suelen acompañarse de una virulencia mayor.

Patogenia del HIV-1

Papel principal de los monocitos y el establecimiento de la infección

Las células del linaje de los monocitos-macrófagos representan un papel muy importante en la infección por el HIV-1 (Swanstrom y Wehbie, 1999). Los monocitos se diferencian en una variedad de macrófagos y comparten un linaje común con las células dendríticas. En la transmisión predominan las variantes virales macrófago-tróficas. Al igual que las variantes virales, infectan con preferencia a las células del linaje monocitos-macrófagos. Estos hallazgos indican la posibilidad de que los macrófagos o las células dendríticas, o ambas, sean los blancos iniciales del HIV-1. Los macrófagos infectados intervienen directamente en la diseminación del HIV-1 en el organismo, la persistencia viral y las enfermedades terminales de los órganos relacionadas con la replicación del HIV. Los macrófagos infectados también pueden ser un reservorio importante del HIV-1 y constituyen un grupo de células responsables de la persistencia viral durante la quimioterapia efectiva. Por lo tanto, en su migración y maduración, los macrófagos infectados diseminan el HIV por el organismo y por los planos tisulares.

Después de entrar en el huésped, el primer paso en la infección por el HIV-1 es la unión de la partícula viral a la superficie de una célula blanco. Este proceso es mediado por la molécula gp120 de la envoltura del virión y la proteína CD4 que se encuentra en la superficie de los linfocitos T helper o cooperadores (células T $CD4^+$) (Swanstrom y Wehbie, 1999). La fusión posterior del HIV-1 con la membrana celular requiere un segundo receptor, o correceptor, además de hacerlo a las CD4 (Bates, 1996). Estos correceptores son miembros de la familia de los receptores de la quimiocina, la cual también debe estar presente para mediar el paso de fusión. El HIV-1 puede cambiar su trofismo entre las células que expresan $CD4^-$ y poder usar de tal modo correceptores diferentes. Esta capacidad puede favorecer el curso acelerado de la enfermedad. Tras unirse a la superficie de las células del huésped, el virus entra en éstas y libera en su citoplasma material genético. Luego, el RNA viral se transcribe mediante la acción de la enzima transciptasa inversa al DNA viral de doble hélice en el citoplasma del huésped. El hecho de haber identificado a la transcriptasa inversa como esencial para la replicación del HIV-1 puso de relieve que esta proteína es un objetivo clave para en tratamiento antirretroviral.

El DNA viral es transportado hasta el núcleo, donde se integra con el material genético de la célula del huésped. Este proceso es mediado por la proteína viral integrasa. Después de la integración del material genético viral, la célula del huésped continúa infectada en forma persistente. Esto significa que la única manera de "curar" la infección es eliminando todas las células infectadas.

Producción del virus en las células infectadas

El DNA viral integrado, denominado *provirus*, es transcrito al RNA mensajero (mRNA) por la RNA polimerasa de las células del huésped. La velocidad de la transcripción está regulada por las secuencias virales denominadas *elementos promotor, facilitador* y *regulador negativo.* La totalidad del RNA transcrito puede servir para funciones diferentes: 1) queda incorporado dentro de las partículas virales y actúa como un genoma para la progenie del virus, 2) sirve como un molde de mRNA para la síntesis de los productos genéticos estructurales del virus o 3) tiene una función reguladora (Watkins y col., 1995).

Los mRNA del virus son trasladados a los precursores polipeptídicos estructurales. La proteasa viral del HIV-1 es esencial para el proceso proteolítico de esos precursores. Debido a que estos pasos del procesamiento son ne-

cesarios para la infectividad, la proteasa viral se ha convertido en un objetivo importante para el tratamiento anti-HIV.

Los componentes estructurales del virus se reúnen en la superficie celular. Los viriones maduros brotan de la superficie celular y se adhieren a otras células susceptibles. El HIV-1 también puede inducir la fusión de las células del huésped con otras células formando un sincitio. De este modo, tanto las células infectadas como las que no lo están pueden fusionarse. De ahí que el HIV-1 también puede transmitirse de una célula a otra sin haber estado expuesta al sistema inmune humoral del huésped.

La expresión de los genes *gag, pol* y *env* se produce mediante la unión de las proteínas a las secuencias promotoras y facilitadores de las regiones redundantes terminales largas que flanquean a los extremos 5´ y 3´ del genoma (Stanley y Fauci, 1995). El genoma del HIV también codifica a varias proteínas reguladoras. Los elementos reguladores mejor estudiados son el *tat*, el transactivador que aumenta la transcripción viral; el *rev*, que aumenta los niveles del mRNA no empalmado, y el *nef*, que en circunstancias determinadas tanto puede aumentar como disminuir la transcripción viral. Otros genes reguladores son el *vif,* o factor de infectividad del virión; el *vpu*, o proteína U viral, que facilita el proceso de envoltura y producción de brotes del virus, y el *vrp*, o proteína R viral, cuya función se desconoce. La complejidad del genoma del HIV dota a este virus de una versatilidad de la cual carecen otros virus. Los genes reguladores del virus HIV son de gran interés para los investigadores porque representan sitios potenciales para el tratamiento antirretroviral, el cual puede ser mucho más efectivo que con otros agentes disponibles.

Debido a que la molécula CD4 es el primer receptor del HIV-1, cualquier célula que exprese esta proteína es un blanco para la infección por el HIV-1. Los linfocitos T $CD4^+$ tienen una susceptibilidad extraordinaria y son el tipo celular preferido como blanco del HIV. Sin embargo, las células del linaje monocitos-macrófagos también expresan CD4 y pueden infectarse. Aunque la característica distintiva de la infección por el HIV es la depleción progresiva de las células T $CD4^+$, también se producen importantes defectos funcionales en diversos tipos de células inmunes. En algunos casos, estos defectos se deben a la infección directa de las células, por ejemplo, con los linfocitos T $CD4^+$, mientras que otros efectos sobre la función inmunológica son indirectos.

Replicación del HIV-1, índices de error y determinantes moleculares de la patogenia

El recambio de células infectadas por el HIV-1 dura unos 2 días (Ho y col., 1995; Wei y col., 1995). Este hallazgo indica que el HIV-1 sufre la replicación activa y continua, quizá con ciclos de 300 replicaciones por año. Los episodios infecciosos alcanzan el orden de mil millones por día (Swanstrom y Wehbie, 1999). Esta replicación activa brinda al virus muchas oportunidades para desarrollar la diversidad genética como defensa contra la respuesta inmune del huésped y el tratamiento antirretroviral.

La DNA polimerasa del HIV-1 es proclive al error. Por lo tanto, la replicación viral activa establece un conjunto de variantes genéticas que han sido denominadas *enjambre* o *cuasiespecies.* Las variantes progresan de acuerdo con la aptitud. En respuesta a los cambios en la presión de selección, en la población general prevalecen las variantes virales que tienen una ventaja selectiva. El resultado puede ser notable en casos extremos. Por ejemplo, la selección para la resistencia a un agente antirretroviral potente solo requiere un cambio simple en la codificación para conseguir un elevado nivel de resistencia. Si este fármaco se administró como un agente único, las variantes resistentes se seleccionaron dentro de las 2 semanas (Havlir y col., 1996). Por lo tanto, las estrategias terapéuticas recomendadas son aquellas que requieren muchas mutaciones para que se llegue a un nivel de resistencia elevado.

La replicación del HIV-1 provoca la liberación del virus de las células infectadas, incluidos algunos virus libres que circulan en la sangre (Coombs, 1999; Swanstrom y Wehbie, 1999). Estas partículas virales libres se recambian rápidamente, en unas 6 horas. El recambio rápido hace que el nivel de HIV-1 en el plasma sea una medida sensible de la marcha de la replicación viral. Los altos niveles del HIV-1 en el plasma se acompañan de un grado elevado de replicación viral. Clínicamente, esta carga viral se evalúa mediante la cuantificación directa de la cantidad de RNA viral. Los niveles plasmáticos elevados del RNA del HIV-1 se correlacionan con la progresión más rápida de la enfermedad, mientras que los niveles inferiores indican una velocidad de progresión más lenta. Los niveles del RNA viral tienen un valor predictivo de hasta un período de 10 años. Es posible que las diversas cargas virales entre las personas infectadas reflejen las diferencias en la capacidad de sus sistemas inmunes para limitar la replicación viral activa.

Todas las cepas del HIV-1 utilizan como receptor a la molécula CD4 presente en las células blanco. Sin embargo, cepas distintas hacen un uso diferente de los correceptores de la quimiocina. La forma más común del HIV-1 emplea a la quimiocina CCR5 como correceptor. Estas cepas virales pueden infectar tanto a los macrófagos como a los linfocitos T helper $CD4^+$ (Deng y col., 1997). Éstas no crecen en las líneas de células T transformadas y se conocen como *macrófagos-tróficas* y *no inductoras de sincitio.* Una variante común del HIV-1 utiliza el correceptor de quimiocina CXCR4, y si bien no tiene la capacidad de infectar a los macrófagos, puede infectar a las células T helper $CD4^+$ y a las líneas de células T transformadas, y causar sincitio. Estas variantes se conocen como *línea de células T tróficas* e *inductoras de sincitio*. La transmisión del HIV-1 se produce casi exclusivamente con las variantes no sincitiales. Cerca de la mitad de las personas infectadas posee solamente variantes no sincitiales durante el curso de la infección. Sin embargo, en la otra mitad de los casos, las variantes inductoras de sincitio aparecen cuando el recuento de células T $CD4^+$ cae por debajo de 400/μL. Por lo tanto, la aparición de fenotipos virales diferentes se asocia con una progresión más rápida de la infección por el HIV-1.

Patogenia

La infección por el HIV-1 es una enfermedad viral crónica que provoca la destrucción gradual del sistema inmune del huésped, con la aparición de infecciones, neoplasias y otros signos de deterioro inmunológico. La depleción de un tipo particular de linfocitos T ($CD4^+$) es una manifestación primaria de la infección por el HIV-1. Éste puede provocar la lisis de las células T $CD4^+$ en cultivo, pero no se conoce por completo cuál es la base de esta manifestación (Watkins y col., 1995; Eron y Hirsch, 1999). Un aspecto parece ser la formación de sincitios multicelulares grandes en los cuales una célula infectada es capaz de provocar la muerte de cualquier otra célula no infectada. El proceso depende de la expresión del antígeno CD4 sobre la superficie de las células susceptibles. Además, las células infectadas pueden ser destruidas sin la formación de sincitio. La depleción de las células T $CD4^+$ es responsable, en gran parte, de la depresión profunda de la función inmune mediada por células que caracteriza al SIDA. En general, las complicaciones secundarias de las infecciones oportunistas y las neoplasias se desarrollan con niveles inferiores a 200 células/μL (Coombs, 1999).

El método estándar para el seguimiento de la progresión de la enfermedad es el monitoreo del recuento de células T $CD4^+$ porque su nivel se correlaciona con la intensidad de la supresión inmune. La definición de caso de SIDA fue modificada para incluir a los pacientes con un recuento de células T $CD4^+$ total inferior a 200/μL sin síntomas, o cualquier otra enfermedad marcadora de SIDA. El período transcurrido desde la infección hasta el desarrollo del SIDA varía enormemente, entre 3 años en algunos pacientes y varias décadas en otros (Coombs, 1999; Eron y Hirsch, 1999). Algunas personas infectadas pueden no mostrar progresión durante períodos prolongados, aunque esto es raro.

Los pacientes infectados desarrollan anticuerpos séricos que neutralizan la infectividad viral in vitro, pero la presencia de estos anticuerpos no brinda protección al huésped (Walker y col., 1987). Junto con la respuesta serológica, el HIV-1 también incita la respuesta inmune mediada por células, como la producción de células T citotóxicas, pero éstas también son incapaces de brindar protección contra el virus (Walker y col., 1987). Algunos investigadores creen que las regiones hipervariables en la envoltura del virus mutan con rapidez y dan lugar a la selección de las variantes virales que evaden la respuesta inmune del huésped. Los datos provenientes de la experimentación que avalan este concepto demuestran que el crecimiento de los virus clonados en presencia del antisuero neutralizante de individuos infectados sanos puede generar la aparición de variantes resistentes a la neutralización (Watkins y col., 1995).

En el momento de la seroconversión puede producirse una enfermedad aguda semejante a la mononucleosis, pero la infección por el HIV-1 se caracteriza por una latencia clínica prolongada (Moss y Bachetti, 1989), con una mediana del período de latencia estimada en unos 10 años (fig. 18-3) (Stanley y Fauci, 1995). Durante este período clínicamente quiescente, la replicación viral continúa asociada con el deterioro gradual de la competencia inmunológica. Cuando la inmunosupresión progresa, los pacientes comienzan a sufrir infecciones oportunistas y neoplasias.

Compromiso de los órganos linfoideos

Los datos indican que los tejidos linfoideos son muy importantes en la patogenia y la progresión de la infección por el HIV-1 (Pantaleo y col., 1998; Brodie y col., 1999; Eron y Hirsch, 1999; Musey y col., 1999). Tan pronto como el HIV-1 entra en el organismo a través de la corriente sanguínea o las mucosas, se localiza en los ganglios linfáticos regionales. La viremia durante la infección primaria ocasiona la diseminación profusa del virus hacia otros órganos linfoideos. Luego, la respuesta inmune específica contra el HIV-1 conduce a la hiperplasia folicular y el secuestro de las células $CD4^+$ infectadas en los órganos linfoideos, con niveles más bajos de replicación viral en la sangre periférica. Durante esta fase, la infección tiene latencia clínica, pero la replicación viral activa continúa en los órganos linfoideos. En este momento, hasta el 25% de los linfocitos $CD4^+$ y los macrófagos fijados a los tejidos están infectados con el HIV-1, mientras que las células dendríticas foliculares pueden transmitir la infección a otras células en su migración por los folículos linfoideos.

La depleción inmune característica del SIDA proviene de la eliminación lenta de las células infectadas en forma latente a medida que son reconocidas y destruidas por el sistema inmune. Con la evolución de la infección, la arquitectura de los ganglios linfáticos se altera y las células dendríticas foliculares mueren en gran cantidad. La respuesta inmune contra el HIV-1 se pierde y la carga viral en la sangre periférica aumenta, lo cual refleja la irrupción del virus desde los órganos linfoideos.

Estrategias antirretrovirales

El HIV-1 ha desarrollado mecanismos que permiten su persistencia y diseminación, y causan enfermedad en presencia de inmunidad natural. Estos mecanismos comprenden la infección encubierta de las células y los tejidos, la sangre y las secreciones, así como su acantonamiento en el sistema nervioso central por fuera de la barrera hematoencefálica. El segundo problema de gran importancia es que el HIV-1 puede producir variantes antigénicas susceptibles de liberarse temporariamente de las restricciones inmunes. Debido a estos problemas, muchos investigadores creen que la única manera de controlar al HIV-1 es considerarlo un patógeno intracelular, buscar métodos para mantener la latencia del virus y evitar la progresión de la enfermedad.

Otra estrategia es el desarrollo de medios para evitar la infección del primer sitio. Por ejemplo, puede ser posible bloquear la entrada del virus en las células susceptibles o bloquear los pasos posteriores del ciclo vital del virus. Los objetivos son limitar el número de células infectadas, los efectos adversos de la infección viral en los individuos que todavía alojan el virus impidiendo la replicación dentro de las células infectadas y la diseminación viral dentro del organismo y de un individuo a otro.

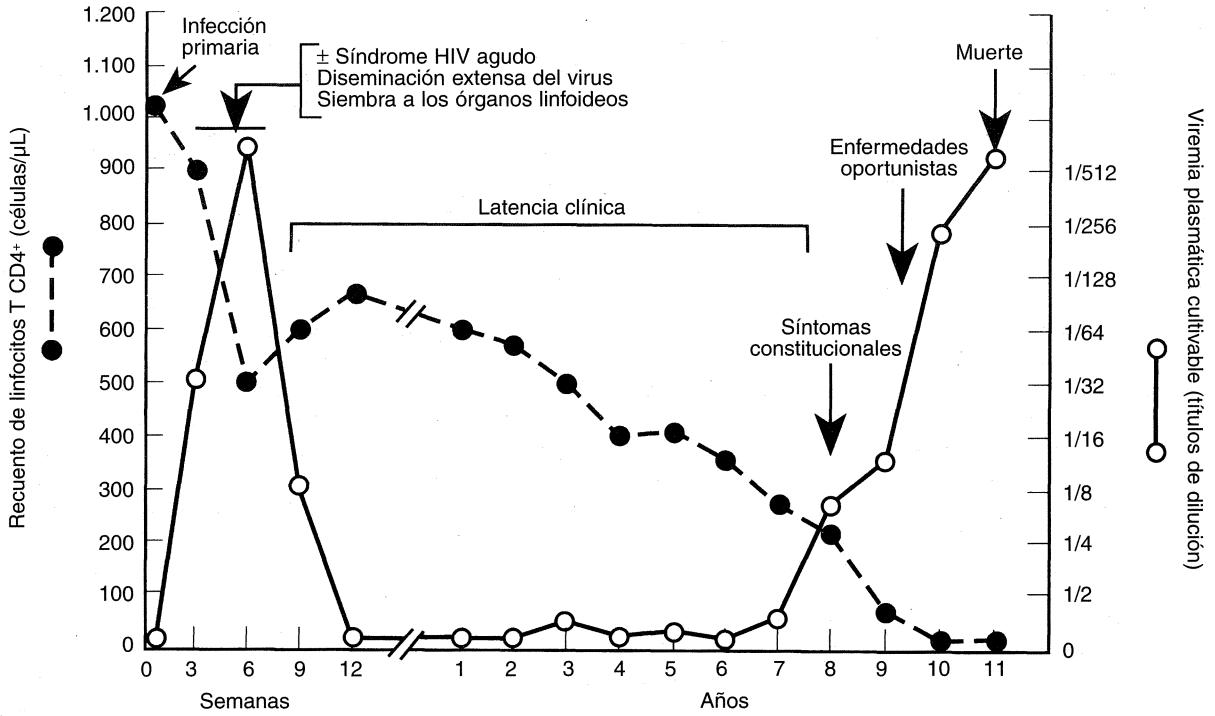


Fig. 18-3. Evolución hipotética de la infección por el HIV. La diseminación amplia del virus se produce durante la infección primaria, junto con una disminución importante del recuento de células T CD4+. La respuesta inmune que le sigue se acompaña de niveles inferiores de HIV cultivable en la sangre periférica y un período muy largo de latencia clínica. Sin embargo, el recuento de células T CD4+ continúa declinando durante este período. Después de la reducción acentuada de la función inmune sistémica, el riesgo de infecciones oportunistas o de neoplasias aumenta en forma considerable. (De Stanley SK, Fauci AS: Immunology of AIDS and HIV infection. In Mandell GL, Bennett J, Dolin R [eds]: Principles and Practice of Infectious Diseases, 4ª ed, Vol. 2. New York, Churchill Livingstone, 1995, págs. 1203-1217.)

Prevención de la infección

En la actualidad, el único modo de controlar la infección por el HIV-1 es evitar la exposición al virus. Por tal razón, la educación es muy importante para persuadir a las personas que se abstengan de practicar conductas de alto riesgo, en particular el uso de drogas intravenosas y la promiscuidad sexual. Los programas actuales para el screening sanguíneo de los anticuerpos contra el HIV-1 han eliminado casi por completo las infecciones transfusionales en los Estados Unidos. El problema es que todavía existen muchas personas infectadas y que otras continuarán teniendo prácticas de alto riesgo. Por lo tanto, para el manejo de esta infección se requieren estrategias adicionales.

Vacunas

El desarrollo de una vacuna para prevenir la infección por el HIV-1 es una estrategia interesante. Sin embargo, existen muchos obstáculos difíciles de salvar (Dolin y Keefer, 1995). Primero, el alto grado de variabilidad entre las cepas de HIV-1 puede hacer difícil el desarrollo de una vacuna. La región más variable es la envoltura o la superficie viral. Como éste es el sitio de la interacción inicial con el sistema inmune del huésped, las proteínas de la envoltura son un blanco importante para el desarrollo de los anticuerpos neutralizantes. Una vacuna efectiva debe de tener actividad contra un amplio espectro de tipos virales. Por desgracia, la producción de cambios muy pequeños en el gen *env* puede producir modificaciones grandes en la superficie viral y limitar así la capacidad para desarrollar anticuerpos neutralizantes (Watkins y col., 1995; Swanstrom y Wehbie, 1999).

El segundo problema es la falta de un modelo adecuado de experimentación animal para probar las vacunas. Hasta el momento, el estándar ha sido el uso de chimpancés, pero estos grandes simios son escasos y su manutención es costosa, a lo cual se suma que los animales infectados no desarrollan la enfermedad.

Un tercer problema en la obtención de la vacuna es que se sabe que las personas con infecciones naturales desarrollan anticuerpos contra el HIV-1. Estas personas desarrollan SIDA a pesar de la presencia de esos anticuerpos, lo cual indica que puede ser difícil para muchos seres humanos acumular una respuesta protectora permanente contra el HIV-1 (Watkins y col., 1995). Los seres humanos infectados por el HIV-1 tienen respuestas humorales y mediadas por células contra una variedad de antígenos virales. Sin embargo, la correlación de las respuestas inmunes específicas con la protección de la infección o la enfermedad, o de ambas, no se ha producido. Muchos investigadores tienen la esperanza de que si pudieran suscitarse niveles más elevados de anticuerpos antes de la primera exposición al virus, sería posible la protección contra la infección.

Debido a la falta de seguridad en cuanto a las respuestas inmunes óptimas, se ha propuesto una variedad amplia de vacunas. Al menos se probaron veinte vacunas contra el HIV-1 en ensayos realizados en seres humanos. La mayoría de esos ensayos está en la fase 1 en voluntarios seronegativos, pero en algunos casos los estudios han incorporado a individuos asintomáticos con positividad serológica para el HIV-1.

Quimioterapia antirretroviral

El tratamiento es necesario en las personas que ya están infectadas con el fin de eliminar o limitar la diseminación del virus. Como en la actualidad el tratamiento antirretroviral es más potente, muchos investigadores y clínicos han comenzado a aplicarlo en una forma temprana en el curso de la infección por el HIV-1 (Eron y Hirsch, 1999). El objetivo de este tratamiento es la reducción de la carga viral y la limitación de la velocidad de progresión de la enfermedad. Sin embargo, existe una gran variabilidad en el ritmo de progresión de la enfermedad. Algunas personas infectadas tienen cantidades muy bajas de HIV-1 detectable y células CD4 estables durante períodos prolongados. En otros individuos infectados no se observa progresión aunque no hayan recibido tratamiento (Cao y col., 1995). El tratamiento administrado a los pacientes cuya progresión de la enfermedad es más rápida puede no ser aplicable a las personas que no muestran progresión de la enfermedad durante períodos prolongados.

Desde el comienzo de la década de 1990 comenzaron a aparecer agentes de eficacia comprobada (Corey, 1995; Eron y Hirsch, 1999). Los agentes reconocidos pertenecen a una de las tres categorías siguientes: análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa (cuadro 18-1). Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa son los más antiguos. Estos compuestos inhiben la transcriptasa inversa viral, la cual es esencial para la replicación del HIV-1.

Cuadro 18-1. *Fármacos actuales aprobados para la infección por el HIV-1*

Análogos de nucleósidos
Zidovudina
Didanosina
Zalcitabina
Estavudina
Lamivudina
Abacavir
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa
Nevirapina
Delavirdina
Efavirenz
Inhibidores de la proteasa
Saquinavir
Indinavir
Ritonavir
Nelfinavir
Amprenavir

Estos análogos de las bases de nucleósidos son inhibidores competitivos que se incorporan al DNA del HIV-1, donde finalizan la elongación de las cadenas. Abarcan a la zidovudina, el primer agente antirretroviral efectivo, análogo de la timidina; la didanosina, un análogo de la adenosina; la zalcitabina y la lamivudina, análogos de la citidina; y la estavudina, también un análogo de la timidina. El problema principal es que estos fármacos tienen una potencia relativamente baja cuando se usan solos. Todos los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa presentan efectos colaterales significativos que complican su uso prolongado. Además, se ha descrito la aparición de resistencia para todos los agentes disponibles que entran en esta categoría.

Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa también están dirigidos a la transcriptasa inversa del HIV-1 (Eron y Hirsch, 1999). Sin embargo, son inhibidores no competitivos, los cuales establecen una unión fuerte y específica. A diferencia de los análogos de los nucleósidos, los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa no requieren la activación viral intracelular para interactuar con la transcriptasa inversa. Por lo tanto, muestran actividad contra el HIV-1 que se encuentra en las células del huésped, tanto en las que se hallan en reposo como en las que están activas, lo cual se considera un propiedad importante porque las células en reposo pueden servir como reservorios de los virus latentes. En la actualidad, se dispone de tres inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa aprobados: la neviparina, la delavirdina y el efavirenz. Cada uno de estos agentes tiene su perfil propio de efectos colaterales. La emergencia rápida de cepas de HIV-1 resistentes constituye la limitación más importante de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (de Jong y col., 1997; Eron y Hirsch, 1999). Por lo tanto, estos agentes hallan su uso principal en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Los datos disponibles indican que los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa también pueden ser sinérgicos en combinación con varios análogos de los nucleósidos, interferones e inhibidores de la proteasa.

El desarrollo de inhibidores de la proteasa de actividad muy elevada representa el adelanto terapéutico más interesante desde comienzos de la década de 1990. En estudios a corto plazo, los inhibidores de la proteasa son al menos 10 veces más potentes que los fármacos que existían hasta su aparición en lo referente a la reducción de la carga viral del HIV-1 en los infectados. Como con otros retrovirus, el HIV expresa los productos de sus genes *gag* y *pol* como un precursor simple que debe ser clivado por la proteasa codificada por el virus para producir las partículas virales infecciosas (Corey, 1995, Collier y col., 1996; Eron y Hirsch, 1999). Los sitios del clivaje de los aminoácidos por las proteasas del HIV-1 son específicos para el HIV-1 y difieren de los sitios del clivaje de las proteasas del huésped humano.

Los inhibidores de la proteasa ofrecen varias ventajas, en particular la capacidad de inhibir la replicación del HIV en las células crónicamente infectadas por un mecanismo que difiere del mecanismo de acción de los inhibidores de la transcriptasa inversa. El sinergismo entre los

inhibidores de la transcriptasa inversa y los inhibidores de la proteasa ha sido muy bien demostrado in vitro. Como los inhibidores de la proteasa constituyen una clase distinta de los agentes inhibidores de la transcriptasa inversa, los perfiles de toxicidad de estas dos clases de agentes son muy distintos y facilitan el desarrollo de la quimioterapia combinada. Los agentes disponibles en la actualidad son inhibidores competitivos que se unen al sitio activo de la proteasa del HIV-1. Entre los agentes de esta clase están el saquinavir, el indinavir, el ritonavir, el nelfinavir y el amprenavir. La experiencia clínica indica que los inhibidores de la proteasa del HIV-1 son agentes de gran efectividad y muy bien tolerados (Collier y col., 1996; Kelleher y col., 1996; Stephenson, 1996). Sin embargo, cada uno de ellos tiene un perfil de toxicidad diferente (Eron y Hirsch, 1999).

Tratamiento antirretroviral combinado

Es obvio que la era de la monoterapia de la infección por el HIV ha terminado y el interés se centra ahora en la selección óptima de las combinaciones de fármacos antirretrovirales (Stephenson, 1996; Eron y Hirsch, 1999). Las estrategias actuales consisten en el tratamiento combinado de los agentes antirretrovirales, en especial aquellos contra los cuales el HIV-1 tendría que realizar mutaciones múltiples y separadas para desarrollar resistencia (Eron y Hirsch, 1999). Esta estrategia reduciría o retardaría la aparición de mutaciones nuevas, y daría como resultado reducciones muy importantes y prolongadas de la carga viral. La menor cantidad de ciclos de replicación viral reduce la posibilidad de que los mutantes que aparecen se sustraigan a la respuesta inmune del huésped. Otra ventaja potencial de la terapia combinada es que, estando dirigida a los diferentes estadios de la replicación del virus HIV-1, así como a los distintos tejidos y reservorios celulares donde ésta se lleva a cabo, puede lograr efectos sinérgicos de los agentes antivirales.

Sin embargo, diversos especialistas destacan que, aunque se está avanzando hacia el objetivo de transformar al SIDA en una enfermedad crónica cuyos efectos puedan ser controlados por el tratamiento, es necesario realizar estudios a largo plazo y con un número mayor de pacientes. Esta precaución refleja la experiencia inicial con la zidovudina, el primer fármaco antirretroviral efectivo. Al principio, los resultados de los estudios a corto plazo sobre la zidovudina originaron la gran esperanza de que el fármaco pudiera prolongar la vida de los pacientes infectados por el HIV. Sin embargo, se comprobó que la zidovudina solo tiene una capacidad limitada para reducir la carga viral. El HIV, mediante su gran velocidad de replicación, se vuelve resistente a la zidovudina con mucha rapidez. Los especialistas que investigaban el SIDA tuvieron un despertar doloroso en 1993. Un estudio de 3 años de duración demostró que las personas asintomáticas que comenzaron a recibir zidovudina en los estadios tempranos de la infección por el HIV no vivieron más que aquellos que comenzaron a ser tratados después del comienzo del SIDA (Volberding y col., 1994). Los investigadores que se cuidaron de sentir un entusiasmo prematuro también pusieron de manifiesto que el HIV puede tornarse resistente aun a los nuevos inhibidores de la proteasa. Algunos indican que este problema puede llegar a evitarse si los fármacos potentes, en combinación con otros agentes, pueden suprimir drásticamente los niveles virales e impedir de tal manera el desarrollo de resistencia.

Otros investigadores están preocupados por la toxicidad de las terapias antivirales a largo plazo que pueden ser administradas a personas asintomáticas durante décadas. Una desventaja potencial del tratamiento combinado es que la iniciación de la terapia con agentes múltiples puede aumentar la posibilidad de que los pacientes desarrollen variantes del HIV-1 resistentes a drogas múltiples en un estadio temprano de la infección. Además, el uso de agentes múltiples significa que los pacientes deben cumplir con regímenes complicados que requieren la administración de gran número de comprimidos con efectos colaterales importantes durante períodos prolongados.

Infecciones oportunistas

Desde que el SIDA fue reconocido a comienzos de la década de 1980, la supervivencia de los pacientes infectados por el HIV-1 se ha prolongado notablemente. Aunque gran parte de este aumento de la sobrevida refleja la eficacia del tratamiento antirretroviral, una contribución importante proviene del manejo más efectivo de las complicaciones por procesos oportunistas, favorecidas por la inmunodeficiencia relacionada con el HIV-1 (Masur, 1995). Los pacientes con infección por el HIV-1 tienen una susceptibilidad extrema a una constelación particular de patógenos (cuadro 18-2). Se cree que la mayoría de esas infecciones oportunistas reflejan la reactivación de la infección latente. Los avances en el diagnóstico y el tratamiento son responsables de la evolución más favorable de muchas infecciones asociadas al HIV-1. Sin embargo, patógenos familiares, como citomegalovirus, *Candida* y *Mycobacterium tuberculosis,* son cada vez más resistentes a la mayoría de los agentes que generalmente se utilizan.

DIAGNÓSTICO, HISTORIA NATURAL Y CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL HIV-1

Diagnóstico de la infección por el HIV-1

Las personas infectadas suelen ser diagnosticadas mediante pruebas serológicas que reconocen a los anticuerpos contra los antígenos del HIV-1 (Coombs, 1999). La detección de los anticuerpos anti-HIV-1 por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) tiene una sensibilidad y una especificidad elevadas (> 99% y 95 a 99%, respectivamente) (Schleupner, 1995). La tecnología actual ya está en la segunda o tercera generación, y el ELISA se utiliza para los antígenos polipeptídicos del core y de la envoltura del HIV-1 producidos por la técnica del DNA recombinante. En la actualidad, las pruebas de amplificación del ácido nucleico pueden detectar el RNA viral o el DNA proviral en casi todas las personas infectadas por el HIV-1 (Coombs, 1999).

Cuadro 18-2. *Definición de los casos de SIDA*

Infecciones bacterianas, múltiples o recurrentes, en niños menores de 13 años
Candidiasis bronquial, traqueal, pulmonar o esofágica
Cáncer cervical, invasivo*
Coccidiodomicosis, diseminada o extrapulmonar
Criptococosis, extrapulmonar
Criptosporidiosis, intestinal crónica (>1 mes de duración)
Citomegalovirus
Enfermedad extrahepática, extraesplénica o extraganglionar
Retinitis (con pérdida de la visión)
Encefalopatía (asociada con HIV)
Herpes simple, úlceras crónicas (>1 mes de duración)
Bronquitis, neumonitis o esofagitis
Histoplasmosis, diseminada o extrapulmonar
Isosporiasis, intestinal crónica (>1 mes de duración)
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Linfoma de Burkitt (o un término equivalente)
Linfoma, primario del cerebro
Linfoma inmunoblástico
Mycobacterium avium-intracellulare, complejo o *Mycobacterium kansasii*, diseminada o extrapulmonar
Mycobacterium tuberculosis, cualquier localización (pulmonar* o extrapulmonar)
Mycobacterium, otras especies o especies no identificadas, diseminada o extrapulmonar
Neumonía intersticial linfoidea, hiperplasia linfoidea pulmonar en niños menores de 13 años, aisladas o concurrentes
Neumonía recurrente*
Pneumocistis carinii, neumonía
Salmonella, septicemia recurrente
Sarcoma de Kaposi
Sindrome de consunción secundario al HIV
Toxoplasmosis cerebral

* Condiciones agregadas para la definición de casos para la vigilancia del SIDA en 1993.
De los Centers for Disease Control and Prevention: 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescentes and adults. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 1992;41[RR-17]:1-19.)

Al igual que cualquier prueba, el valor predictivo de un resultado positivo depende de la prevalencia de las personas infectadas en la población sometida al examen. Las muestras de suero reactivas deben volver a analizarse con la misma prueba, y si la positividad persiste, se confirmará con una prueba de mayor especificidad. La prueba más comúnmente usada para la confirmación es el Western blot. Para este propósito también se usan los análisis de inmunofluorescencia. Cuando una de estas pruebas ha confirmado el resultado positivo, las muestras son consideradas como positivas verdaderas; los individuos deben ser informados de su infección y aconsejados acerca de las consecuencias de ésta. Se calcula que el riesgo de un resultado positivo falso después de la secuencia de pruebas mencionadas es de 1 a 5 por 100.000.

Quizás lo más importante desde una perspectiva clínica es que se calcula que la tasa de negativos falsos de las pruebas para la detección de anticuerpos anti HIV-1 oscila entre 1 en 40.000 hasta 1 en 1 millón. La mediana del tiempo transcurrido entre la infección por el HIV-1 y la seropositividad confirmada es de unos 3 meses con los enzimoinmunoensayos de primera y segunda generación, y más del 95% de las personas positivas están infectadas al cabo de 6 meses (fig. 18-4) (Coombs, 1999). Sin embargo, se calcula que los ensayos de tercera generación más sensibles han acortado el período "de ventana" sin anticuerpos a 1 mes o menos entre la infección y la detección de una respuesta con anticuerpos séricos. Otros exámenes como el cultivo del HIV y las pruebas de detección del ácido nucleico también pueden ser útiles (Coombs, 1999).

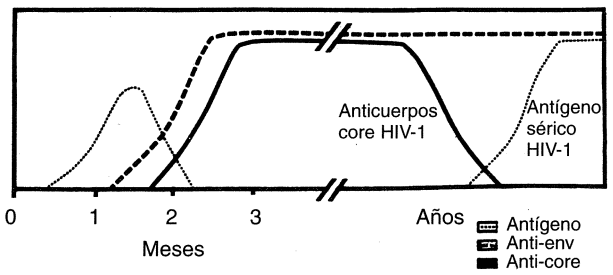


Fig. 18-4. Duración hipotética de la respuesta inmune a la infección por el HIV-1. La cronología de la infección por el HIV-1 está definida por la presencia del antígeno core o central (p24) y los anticuerpos contra la proteína core y la glucoproteína de la envoltura (gp41). Después del "período de ventana" inicial, aparece la respuesta inmune humoral. Tras haberse establecido la respuesta inmune en el huésped, el virus extracelular disminuye en el plasma sanguíneo. En una etapa posterior de la infección, el virus extracelular puede ser aislado nuevamente de todos los pacientes. (De Schleupner C: Detection of HIV-1 infection. In Mandell GL, Bennett J, Dolin R [eds.]: Principles and Practice of Infectious Diseases, 4ª ed, vol. 2. New York, Churchill Livingstone, 1995, págs. 1253-1267.)

Historia natural de la infección por el HIV-1

Inmunodeficiencia mediada por células

La infección por HIV-1 lleva a la declinación secuencial y luego a la anulación de la inmunidad mediada por células, que da lugar posteriormente a las manifestaciones de enfermedades oportunistas. En consecuencia, las manifestaciones clínicas de la infección por el HIV-1 son muy variadas, desde un portador del virus totalmente asintomático hasta la aparición de infecciones oportunistas y neoplasias con riesgo de vida (Chaisson y Volberding, 1995).

Algunos pacientes tienen resultados repetidamente positivos del ELISA pero indeterminados con el Western blot (Celum y col., 1991; Celum y Bachbinder, 1999). Desde el punto de vista clínico, el problema es que algunos de esos pacientes se hallan en el comienzo del período de ventana. Sin embargo, cerca de un tercio de las personas cuyas pruebas tienen resultados dudosos son negativas en pruebas sucesivas. En general, las personas consideradas con riesgo bajo de infección y que son seronegativas en pruebas repetidas no necesitan más seguimiento. Por el contrario, los pacientes de alto riesgo deben ser seguidos con pruebas serológicas durante 6 meses como mínimo. La mayoría de los infectados asintomáticos pueden no estar enfermos, pero tienen una enfermedad crónica progresiva que finalmente provocará un deterioro inmunológico significativo o la muerte.

Espectro clínico y progresión

El espectro clínico de la infección por el HIV-1 varía desde la infección asintomática hasta la inmunodeficien-

cia marcada con infecciones secundarias graves, neoplasias y otras afecciones (Chamberland y col., 1995). En el 50 al 70% de las personas, la infección inicial o primaria por el HIV-1 se asocia con una enfermedad similar a la mononucleosis aguda. Esta enfermedad aguda que acompaña a la seroconversión se caracteriza por fiebre, linfadenopatía, transpiración nocturna, mialgias, artralgias, erupciones cutáneas, debilidad, letargo y dolor de garganta. El intervalo entre la exposición y el desarrollo del síndrome retroviral agudo suele ser de 2 a 4 semanas, y su duración es de 1 a 2 semanas.

La evaluación bioquímica de algunas personas con infecciones primarias por el HIV-1 presentan niveles elevados transitorios del antígeno p24 en el plasma (Chamberland y col., 1995). Se ha pensado que la intensidad o la resolución de la infección primaria por el HIV-1, o ambas, pueden estar en relación con el nivel de la viremia, la cual declina en forma abrupta en seguida después de la infección en coincidencia con el aumento de los niveles de anticuerpos antivirales y un nivel elevado de actividad antiviral mediada por los linfocitos T $CD8^+$. El desarrollo de anticuerpos HIV-1 detectables generalmente se produce en el curso de las 3 a 12 semanas posteriores a la infección. La seroconversión después de los 6 meses es muy rara.

La velocidad de progresión desde la enfermedad asintomática hasta el SIDA es elevada y aumenta con la duración del seguimiento (Moss, 1988). La tasa de desarrollo de la enfermedad sintomática en los individuos seropositivos es aproximadamente del 4 al 10% por año de infección. En consecuencia, la progresión no es común durante los primeros años que siguen a la infección, pero luego la posibilidad de progresión aumenta (Chamberland y col., 1995). La mayoría de los estudios de cohorte indica que sin el tratamiento menos del 5% de los adultos infectados por el HIV-1 desarrolla el SIDA al cabo de los 2 años, cerca del 20 al 25% dentro de los 5 años, y el 50% en los 10 años posteriores a la infección. No es frecuente que los individuos infectados por el HIV-1 permanezcan sin síntomas clínicos y con un recuento de linfocitos T $CD4^+$ normal después de 5 a 10 años de infección.

Los hallazgos de laboratorio pueden ayudar a predecir el riesgo de progresión en las personas seropositivas (Moss, 1988). Las pruebas que han sido evaluadas son: el recuento de linfocitos $CD4^+$, la relación de los linfocitos $CD4^+$ a $CD8^+$, los niveles de β_2-microglobulina, la presencia del antígeno core del HIV-1 en el suero (Moss, 1988) y la viremia plasmática HIV-1 (Coombs y col., 1989). En la actualidad, los análisis para determinar los niveles plasmáticos de RNA del HIV-1 son el estándar en muchas situaciones clínicas (Coombs, 1999). Esto se basa en conceptos importantes sobre la patogenia del HIV-1. La magnitud de la replicación viral en las personas infectadas se asocia con la velocidad de progresión de la enfermedad. El nivel del RNA del HIV refleja la capacidad de la persona infectada para contener la replicación viral una vez que se ha establecido un estado de replicación viral HIV y de depuración casi estables. Este estado casi estable, denominado período estable inicial o *set-point* viral, se instaura durante los primeros 6 a 12 meses posteriores a la infección; en ese período, se desarrolla en el huésped una respuesta inmune específica contra el HIV. Una vez que el setpoint viral ha quedado establecido, en los pacientes con niveles plasmáticos más elevados de RNA viral existen mayores posibilidades de un progreso rápido, mientras que aquellos con niveles de RNA viral más bajos evolucionan con más lentitud. Sin embargo, el valor predictivo de los niveles plasmáticos elevados de RNA viral disminuye con el tiempo, mientras que el valor predictivo del recuento de células $CD4^+$ y de su función aumenta durante el mismo período. Por lo tanto, en los estadios tardíos de la infección estas determinaciones de la inmunodeficiencia son los factores predictivos más confiables del curso de la enfermedad (Coombs, 1999).

El tratamiento antirretroviral efectivo y la profilaxis tan difundida contra la neumonía por *Pneumocystis carinii* han modificado de manera muy importante la historia natural del SIDA (Chaisson y Volberding, 1995). La supervivencia media en los pacientes con SIDA tratados oscila entre 2 y 3 años. La terapia antirretroviral y la profilaxis contra las infecciones oportunistas también prolongaron la incubación clínica desde la infección por el HIV-1 hasta la aparición del SIDA. La profilaxis contra las infecciones oportunistas, como *P. carinii,* significa que las enfermedades de aparición más tardía durante la inmunodeficiencia inducida por el HIV-1, como la bacteriemia por *Mycobacterium avium-intracellulare* o la enfermedad orgánica por el citomegalovirus, pueden ser las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Clasificación de la infección por el HIV-1

Se han propuestos varios sistemas para clasificar a las enfermedades asociadas con el HIV-1. El sistema de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de uso más difundido entre los médicos refleja tanto el mayor conocimiento sobre el espectro y la progresión de la infección por el HIV-1, como los estándares actuales de la atención médica de las personas infectadas (cuadro 18-3) (CDC, 1992a). El sistema se basa en la combinación de tres niveles de recuento de linfocitos T $CD4^+$ (>500, 200 a 499 o <200/μL) y tres categorías clínicas (asintomático,

Cuadro 18-3. *Sistema de clasificación del HIV*

	Categorías clínicas		
Células T $CD4^+$ Categorías (N/μL)	*A Asintomática, aguda (primaria) HIV o LGP*	*B Sintomática, sin afecciones A o C*	*C Afecciones indicadoras de SIDA*
1. ≥500	A1	B1	$C1^+$
2. 200-499	A2	B2	$C2^+$
3. 200*	$A3^†$	$B3^†$	$C3^†$

* Recuento de células T indicador de SIDA.
† Incluido en 1993 para la definición de casos en la vigilancia del SIDA en adolescentes y adultos.
LGP, linfadenopatía generalizada persistente.
De los Centers for Disease Control and Prevention: 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescentes and adults. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 1992;41[RR-17]:1-19.)

o categoría A; síntomas leves, o categoría B, y afecciones indicadoras del SIDA, o categoría C) (véase cuadro 18-3). En 1992 se comunicaron tres afecciones clínicas que representan más del 75% de todas las enfermedades iniciales indicadoras del SIDA: la neumonía por *P. carinii* (42%), el síndrome de consunción por el HIV-1 (20%) y la candidiasis esofágica (15%) (Chamberland y col., 1995). Por lo tanto, el esquema de los CDC está constituido por nueve combinaciones de categorías de células T $CD4^+$ y categorías clínicas.

La linfadenopatía generalizada es común entre las personas infectadas por el HIV-1 y comienza frecuentemente con el síndrome retroviral agudo (Chaisson y Volberding, 1995; Spach, 1999). Al principio de la década de 1980, se le daba importancia pronóstica al síndrome de linfadenopatía generalizada persistente (definido como la presencia de dos o más sitios extrainguinales de linfadenopatías, durante 3 meses al menos y sin que mediara otra explicación). Ahora se sabe que del 50 al 70% de las personas infectadas desarrollan linfadenopatías generalizadas persistentes y que la historia natural de la infección por HIV asociada con este cuadro ganglionar no difiere de la infección que no lo presenta (Chaisson y Volberding, 1995). La involución de los ganglios linfáticos agrandados, lo cual refleja la degeneración de los centros germinales foliculares y la desaparición de la hiperplasia, suele acompañar a la progresión de la infección viral.

EPIDEMIOLOGÍA

La epidemia de SIDA

El comienzo del SIDA epidémico suele ubicarse en 1981, cuando se describieron la neumonía por *P. carinii* y el sarcoma de Kaposi en varones homosexuales previamente sanos. Los datos más fidedignos sobre el poder de diseminación del HIV-1 dentro de una población en riesgo provienen de un estudio de cohorte realizado en San Francisco. Desde 1978 hasta 1980, casi 6.700 varones homosexuales participaron de un estudio de transmisión sexual del virus de la hepatitis B y la evaluación de una vacuna (CDC, 1987a). En estudios posteriores, 1.600 hombres volvieron a ser examinados. La prevalencia de anticuerpos HIV-1 aumentó de 4,5% en 1978 hasta alrededor de 70% en 1986.

En 1992, el SIDA fue la causa principal de muerte en los hombres y la cuarta causa principal de muerte en las mujeres de 25 a 44 años (Branson, 1995). Debido a que el sistema de vigilancia para los casos de SIDA se basa en la disponibilidad y la voluntad de los médicos para diagnosticarlos a las agencias locales, regionales y nacionales, se plantea el problema de que no todos los casos de SIDA hayan sido denunciados. Es difícil extrapolar los informes sobre el SIDA de poblaciones limitadas para estimar la infección por el HIV-1 en la población general de los Estados Unidos. Por ejemplo, en San Francisco, la relación estimada de hombres con seropositividad para el HIV-1 y hombres con SIDA era de 825:1 en 1980 y de 28:1 en 1984, lo cual muestra una declinación muy importante (Curran y col., 1988). Las proporciones relativas de seropositividad y SIDA en la mayoría de las regiones de los Estados Unidos se hallan dentro de estas cifras.

El 31 de diciembre de 1994, se notificaron en los Estados Unidos 435.319 adolescentes y adultos y 6.209 niños con SIDA (CDC, 1994; Chamberland y col., 1995). El número de personas con SIDA aumentó rápidamente. Los primeros 100.000 casos fueron informados durante los primeros 8 años de epidemia (1981 a 1989), mientras que los 100.000 casos siguientes se comunicaron en los 2 años posteriores (1989 a 1992). Al comenzar la década de 1990, el número de casos de SIDA aumentó más, aunque con un ritmo más lento. En 1994 había en los Estados Unidos 231.031 pacientes afectados de SIDA (CDC, 1994).

En 1998, el número de personas con SIDA en los Estados Unidos era de 297.137, un 10% más que en los años anteriores (CDC, 1999a). El U.S. Public Health Service calculó que en 1999 había cerca de 650.000 a 900.000 personas infectadas con el HIV-1, de las cuales 200.000 sufrían infecciones (Sweeney y col., 1997). Cada año se producen 41.000 infecciones nuevas: la mitad de los pacientes con infecciones nuevas son menores de 25 años (Holmberg, 1996; CDC, 1999b).

Las predicciones en todo el mundo indican que la epidemia continuará creciendo, con una proporción cada vez mayor de personas infectadas en los países en desarrollo. En 1998, se estimó que 40 millones de personas estaban infectadas por el HIV-1, con más de 16.000 infecciones nuevas por día, y en los países en vías de desarrollo se concentraba cerca del 84% de todas las personas infectadas (Piot y Merson, 1995; Piot, 1998).

Modos de transmisión y principales grupos de riesgo

Se han descrito tres formas de transmisión del HIV-1: el contacto sexual directo, la exposición a la sangre o los productos sanguíneos contaminados, y la transmisión perinatal. Estas formas de transmisión pueden ocurrir en circunstancias diversas y muchos factores influyen sobre la diseminación del HIV-1.

Transmisión sexual

La transmisión sexual de las infección por el HIV-1 puede ocurrir entre personas homosexuales y heterosexuales.

Hombres homosexuales

La mayoría de los pacientes con SIDA en los Estados Unidos son varones homosexuales o bisexuales, incluidos los drogadictos intravenosos. Las tasas de seroprevalencia del HIV-1 en los hombres homosexuales y bisexuales oscilan entre el 10 y el 70%, pero las más frecuentes van del 20 al 50% (CDC, 1987a). Sin embargo, las tasas de infección por el HIV-1 en cohortes seleccionadas de hombres homosexuales en ciudades importantes han disminuido en forma evidente, lo cual refleja la eficacia

de los esfuerzos educativos dirigidos a esta población (Holmberg y Curran, 1990). Ello ha sido atribuido a los cambios en la actividad sexual, en particular la limitación de las parejas sexuales, el uso de preservativos y otras prácticas que evitan el intercambio de semen. Los datos que avalan estos cambios son la declinación de la incidencia de otras enfermedades de transmisión sexual, entre ellas la gonorrea en hombres homosexuales a partir de 1982. El uso creciente de tratamientos efectivos, como la profilaxis contra *Pneumocystis* y el tratamiento antirretroviral, también ha retardado la aparición de afecciones marcadoras de SIDA en muchos hombres infectados por el HIV-1.

Hay problemas con estos datos. Primero, en algunas ciudades como San Francisco, el 50% o más de los hombres homosexuales está todavía infectado. Por lo tanto, relativamente pocos contactos sexuales pueden llevar a la exposición de una pareja infectada. Segundo, el número de casos de SIDA en varones homosexuales aumentará en la medida que las personas infectadas desde hace muchos años enfermen. De este modo, la incidencia esperada de casos de SIDA en hombres homosexuales continuará siendo elevada a pesar de los cambios tan importantes producidos en los factores de riesgo que afectan a esta población.

Transmisión heterosexual

Durante el primer período del SIDA epidémico se supo que las mujeres con SIDA que negaban el uso de drogas ilegales habían tenido contacto sexual con hombres drogadictos intravenosos, o bien éstos eran bisexuales o tenían hemofilia. Por lo tanto, se puso de manifiesto que podía producirse la transmisión heterosexual de los hombres infectados a las mujeres. En la actualidad, el contacto heterosexual es la vía más importante de transmisión del HIV-1 en África (Quinn, 1990). En los países desarrollados, la transmisión heterosexual es la forma más común de infección. Desde 1986, la tasa de incremento en este grupo ha sido superior a la de cualquier otro tipo de exposición. En 1992, por primera vez, el número de mujeres infectadas por contacto heterosexual excedió al número de infectados por la inyección de drogas ilegales (CDC, 1992a).

El riesgo promedio de infección por el HIV-1 debido a un contacto heterosexual único sería inferior al 0,1% (Peterman y col., 1988). Sin embargo, esta estadística bien documentada difícil de comprender informa acerca de las personas que fueron infectadas después de uno o de algunos contactos sexuales con una persona infectada por el HIV-1 (Peterman y col., 1988). Hasta el momento, la penetrancia de la infección por el HIV-1 en la población general estadounidense ha sido relativamente baja (Holmberg y Curran, 1990; Chamberland y col., 1995). Entre los soldados de los Estados Unidos, la seroprevalencia de los anticuerpos anti-HIV-1 es cercana al 1,3 por 1.000, y la seroprevalencia entre los donantes de sangre ha sido de 1,4 por 10.000. La mayoría de los soldados y de los donantes de sangre infectados han tenido factores de riesgo identificables, como prácticas sexuales de alto riesgo o uso intravenoso de drogas ilegales.

Aunque el HIV-1 ha tenido una penetrancia relativamente pequeña en la población general de los Estados Unidos, las tasas de infección entre ciertas poblaciones son elevadas. Esto fue así, sobre todo, entre las poblaciones minoritarias de las zonas urbanas de bajos recursos. Por ejemplo, entre los pacientes que se atienden en Baltimore por enfermedades de transmisión sexual, la seroprevalencia fue de 6,3% en los hombres y de 3% en las mujeres. Muchas de las mujeres habían sido infectadas por contactos heterosexuales con hombres drogadictos intravenosos o bisexuales. En esta población, la seroprevalencia es particularmente elevada en los pacientes con emergencias quirúrgicas, en los cuales puede alcanzar al 15%.

La prevalencia del HIV-1 en las mujeres en edad fértil fue estimada utilizando encuestas ciegas de muestras de sangre residual sobre papel de filtro para el screening de enfermedades como la fenilcetonuria en recién nacidos. Estos estudios indican que entre 1991 y 1992 nacieron anualmente cerca de 7.000 niños de mujeres infectadas por el HIV-1, para una prevalencia estimada de infección por el HIV-1 en el nivel nacional de 1,7 por 1.000 mujeres en edad fértil (Chamberland y col., 1995). Las trabajadoras sexuales comerciales (el término políticamente correcto para lo que antes se conocía como *prostitutas*) están en un riesgo elevado de infección por el HIV-1 debido a la exposición a parejas sexuales múltiples y al uso frecuente de drogas ilegales inyectables. Un estudio multicéntrico de trabajadoras sexuales comprobó que de 650 mujeres el 10% de ellas eran seropositivas para el HIV-1, con tasas de 0% entre las mujeres que ya habían sido estudiadas en Nevada hasta el 69% entre las trabajadoras sexuales que estaban en tratamiento por su drogadicción en Nueva Jersey (Chamberland y col., 1995).

Factores de riesgo y transmisión sexual

Los mejores estudios se han realizado en varones homosexuales e indican que la posibilidad de infección por el HIV aumenta con el mayor número de parejas sexuales y de actos sexuales con coito anal receptivo y sin la protección de preservativos (Polk y col., 1987). Los datos relacionados con el riesgo de infección en el HIV por penetración anal u oral son menos claros, porque es muy difícil hallar un número suficiente de personas que practique solo una de esas actividades. Sin embargo, debido a que estos tipos de relaciones sexuales comprenden el intercambio de semen o el contacto mucoso, no deben ser consideradas prácticas sexuales seguras.

La enfermedad ulcerosa genital también es un factor de riesgo importante para la infección por el HIV (Stamm y col., 1988; Holmberg y Curran, 1990). Es posible que gran parte de la diferencia en los patrones de transmisión entre los países desarrollados y África pueda ser explicada por la incidencia elevada de enfermedad ulcerosa genital entre los africanos. En particular, las enfermedades como el chancroide, la sífilis y el virus del herpes simple tipo 2 se asocian con un riesgo elevado de infección por el HIV. Las úlceras genitales son más comunes entre las mujeres africanas infectadas por el HIV que entre las mujeres africanas trabajadoras del sexo no infectadas (Kreiss y col., 1986). Además, un es-

tudio de varones homosexuales en Seattle comprobó que aquellos con anticuerpos positivos tenían más posibilidad de portar anticuerpos contra el virus del herpes simple tipo 2 que los no infectados (77 y 39%, respectivamente) (Stamm y col., 1988). La enfermedad ulcerosa genital puede causar una solución de continuidad en la piel que facilita la infección, recluta más leucocitos infectados y sensibles en los sitios de exposición al HIV, o ambos.

Las enfermedades no ulcerosas transmitidas por vía sexual, como la gonorrea y la clamidiasis, también pueden favorecer la transmisión sexual del HIV (Chamberland y col., 1995). La razón para explicar el riesgo mayor de infección por el HIV entre los hombres no circuncidados de los países en desarrollo es la frecuencia más elevada de balanitis y de lesiones epiteliales (Cameron y col., 1989; Jessamine y col., 1990; Piot y Merson, 1995).

Transmisión sanguínea

Drogadictos por vía intravenosa

Los drogadictos por vía intravenosa representan la segunda categoría más importante de pacientes con SIDA en los países desarrollados. Los factores de riesgo son el consumo cada vez mayor de drogas ilegales desde 1978, compartir agujas, el uso de "shooting galleries" (lugares que utilizan los drogadictos para inyectarse) y la introducción de la cocaína crack (Holmberg y Curran, 1990). En algunas "shooting galleries", por ejemplo, las agujas pueden ser compartidas 50 veces o más. Por el contrario, el empleo de jeringas estériles y la participación en programas de tratamiento con metadona se han relacionado con tasas de infección más bajas. La geografía también es importante en la transmisión del HIV-1 entre los drogadictos por vía intravenosa. La mayoría de los casos ha ocurrido en el área metropolitana de la ciudad de Nueva York (Holmberg y Curran, 1990). En esta región, se calcula que puede haber hasta 500.000 drogadictos por vía intravenosa. El número total en Estados Unidos se desconoce, pero tal vez llegue a 1 millón. La tasa actual de seropositividad en esta población se ha estimado que asciende al 60%.

Los drogadictos por vía intravenosa también son un vínculo potencial importante entre las personas infectadas y la población heterosexual no infectada. Por ejemplo, las mujeres que adquieren la infección por el HIV-1 por contacto sexual suelen tener parejas pertenecientes a grupos de alto riesgo de SIDA, en especial drogadictos por vía intravenosa. La diseminación del HIV-1 de la mujer al hombre ha sido comúnmente relacionada con las trabajadoras del sexo. Muchas de estas mujeres son drogadictas por vía intravenosa o parejas sexuales de drogadictos por vía intravenosa. Por último, cerca del 80% de los casos pediátricos de SIDA se ha producido en niños nacidos de mujeres infectadas por el HIV-1, quienes a su vez suelen ser drogadictas intravenosas o sus parejas sexuales.

Receptores de sangre y órganos

Se ha comprobado que la probabilidad de infección después de recibir productos sanguíneos de un solo donante se aproxima al 100% (Chamberland y col., 1995). Se calcula que antes de que comenzaran a realizarse las pruebas serológicas, 29.000 receptores de sangre o derivados sanguíneos estaban expuestos al HIV-1 en los Estados Unidos. Como muchos de ellos murieron de afecciones subyacentes, se estima que solo 12.000 de esas personas sobrevivieron lo suficiente como para desarrollar el SIDA. Desde la primavera de 1985, en los Estados Unidos se procede al screening de anticuerpos contra el HIV-1 en todas las unidades de sangre extraída y a todos los donantes de órganos. El resultado ha sido, en la práctica, la eliminación de las infecciones por HIV-1 nuevas provenientes de las transfusiones sanguíneas y de la donación de órganos.

Como el screening no puede detectar cada unidad infecciosa, todos los centros de hemoterapia han establecido políticas para la autoexclusión de donantes que piensan que pueden estar en riesgo de infección por el HIV-1. Aún es posible que una unidad infectada se transfunda y así ocurre. Se calcula que el número de estas unidades infectadas transfundidas oscila entre 70 y 460 por año en los Estados Unidos, con un riesgo de 1 en 40.000 a 1 en 250.000 unidades transfundidas (Peterman y col., 1988). Estas infecciones provienen de la sangre de donantes recientemente infectados que aun no tienen anticuerpos detectables (Chamberland y col., 1995). Se estima que ese período de ventana dura en promedio de 6 a 10 semanas, y que el 95% de los infectados desarrolla anticuerpos detectables dentro de los 6 meses. Debido a que alrededor del 60% de la sangre y de los componentes sanguíneos es usado para personas que no sobreviven a la afección que motivó su hospitalización, en el peor de los casos el riesgo de infección con el HIV-1 por recibir una sola unidad de sangre es inferior a 1 en 100.000. Este riesgo bajo implica que no debe excluirse de ser transfundido a nadie que requiera una unidad de sangre.

Pacientes hemofílicos

El paciente hemofílico típico recibe cerca de 70.000 unidades anuales de concentrados de los factores de la coagulación (Holmberg y Curran, 1990). Por lo tanto, las personas con hemofilia están expuestas a muchas infecciones a través de la sangre, en particular virales. Los estudios de hombres hemofílicos en los Estados Unidos indican que la seroprevalencia aumentó aproximadamente del 10% en 1980 hasta el 70 u 80% en 1984. Como sucede con los hombres homosexuales, la incidencia mayor de infección ocurrió entre 1982 y 1983. Los pacientes que recibían con frecuencia concentrados del factor VIII en aquellos años están casi todos infectados. En 1984, se comprobó que el tratamiento por medio del calor es efectivo para eliminar el HIV-1 de los concentrados del factor. Este método se ha difundido mucho y son muy pocas las infecciones que se producen en las personas que reciben concentrados del factor (Holmberg y Curran, 1990).

Trabajadores de la salud

Véase más adelante la sección "Protección propia y del equipo de salud."

Transmisión perinatal

Los niños pueden adquirir la infección por el HIV durante el parto, a través de la lactancia materna o por cualesquiera de los mecanismos analizados hasta ahora, incluida la transfusión de sangre o de los factores sanguíneos, o por exposiciones sexuales. Sin embargo, la gran mayoría de los niños ha sido infectado con el HIV por uno de los padres con riesgo de SIDA. Cerca del 80% de los casos proviene de madres drogadictas intravenosas. Por lo tanto, las características de los pacientes pediátricos con SIDA son semejantes a las de sus padres: el 80% son de raza negra o hispánicos, y el 75% reside en Nueva York, Nueva Jersey, Florida y California (Holmberg y Curran, 1990). Solamente en la ciudad de Nueva York pueden haber nacido alrededor de 30.000 niños de mujeres drogadictas, mientras que el New York State Health Department estima que cerca de 1 cada 60 nacimientos en esa ciudad corresponde a una mujer infectada por el HIV-1. La recolección de datos de diversos estudios importantes indica que los niños nacidos de madres infectadas tienen un riesgo cercano al 25% de adquirir el HIV. La evaluación de la infección en los recién nacidos es complicada por la presencia de anticuerpos maternos adquiridos pasivamente. De este modo, las pruebas para la detección de anticuerpos no reflejan el estado de la infección del niño antes de que se produzca la depuración de los anticuerpos maternos.

Otras poblaciones en riesgo

Los estudios en las trabajadoras sexuales comerciales de Estados Unidos demostraron que las tasas de infección por el HIV oscila entre 0% en Las Vegas, donde se hace la detección masiva del HIV en estas trabajadoras, hasta el 50% en ciudades del norte de Nueva Jersey. En general, es posible que entre el 20 y el 30% de las trabajadoras del sexo de la mayoría de las ciudades estadounidenses estén infectadas, pero las tasas varían sobremanera de acuerdo con el uso intravenoso de drogas ilegales y sus tipos de parejas sexuales. Otro grupo en riesgo es la población carcelaria. La mayoría de las infecciones por el HIV en esta población está relacionada con la drogadicción intravenosa. La prevalencia de la infección en un estudio fue del 7% (Del Río y Curran, 2000).

Modos de transmisión no comprobados

Existe investigación abundante sobre otros modos potenciales de diseminación del virus, como contacto casual, mordeduras humanas o picaduras de insectos, fómites, alimentos y agua. Hasta el momento no hay pruebas de que la infección por el HIV puede ser contraída de esas fuentes (Chamberland y col., 1995). Con los datos combinados de varios estudios se estudiaron cerca de 450 miembros familiares y convivientes (no sexuales) que estuvieron en contacto con pacientes de SIDA (Holmberg y Curran, 1990). Ninguno fue seropositivo, aunque compartiese cubiertos, cepillos de dientes, navajas de afeitar y artículos de tocador, o besara en los labios a los pacientes. Además, se comunicó que 30 pacientes habían sido mordidos por enfermos de SIDA, pero no se produjo seroconversión en ninguno (Holmberg y Curran, 1990). Hubo cierta duda acerca de los mosquitos como posibles vectores del HIV, pero tampoco parece posible. Por último, no hay informes sobre la transmisión del HIV por alimentos, agua u otros medios.

SIDA E INFECCIONES POR EL HIV EN LA PRÁCTICA UROLÓGICA

Compromiso del tracto genitourinario

Los órganos genitourinarios pueden ser el sitio de la infección por HIV o estar comprometidos por las secuelas de la inmunosupresión.

Inmunodeficiencia y urología

Dada la naturaleza sistémica del SIDA, no llama la atención que los órganos genitales estén comprometidos. Esto es especialmente cierto en los pacientes que mueren por infecciones oportunistas. Un estudio de 80 autopsias de pacientes con SIDA demostró que 2 de los 11 casos con toxoplasmosis sistémica tuvieron compromiso testicular; 4 de los 48 casos de infección por citomegalovirus sistémica mostraron afección de la próstata, mientras que 1 tenía afectados los testículos, y 1 de los 27 casos de candidiasis sistémica tuvo compromiso de la próstata (Shevchuk y col., 1989). Los testículos de la mayoría de los pacientes mostraban detención notable de la espermatogénesis, degeneración de las células germinales, fibrosis peritubular y depleción de la células de Leydig. Éstos son hallazgos inespecíficos, los cuales en su mayor parte reflejan la enfermedad sistémica grave de los pacientes. Otros pacientes inmunocomprometidos desarrollan infecciones genitourinarias sintomáticas, por microorganismos habituales o poco comunes, como las epididimitis causadas por *Candida* (Swartz y col., 1994) o citomegalovirus (Randazzo y col., 1986).

En los Estados Unidos se ha observado un aumento considerable de la tuberculosis resistente a los fármacos. Los pacientes con infección por HIV o en riesgo de contraerla tienen mayores probabilidades de padecer la infección activa con cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a los fármacos. Las personas coinfectadas por HIV y *M. tuberculosis* tienen mayor riesgo de desarrollar una tuberculosis clínica, incluso la enfermedad extrapulmonar, y puede ser más difícil de diagnosticar y tratar que en las personas no infectadas por el HIV (Selwyn y col., 1989; Chamberland y col., 1995). La importancia de esta tendencia es que para el manejo de los pacientes urológicos hay que volver a considerar la presencia de tuberculosis genitourinaria y genital.

Infecciones renales

Las manifestaciones infecciosas renales comunes del SIDA comprenden las infecciones por citomegalovirus, *Aspergillus* y *Toxoplasma gondii*. La infección oportunista por citomegalovirus es frecuente en los pacientes

inmunocomprometidos. La infección renal aparece más a menudo cuando la enfermedad está diseminada, junto con la necrosis tubular aguda (Kwan y Lowe, 1995). Aunque se ha sugerido que la infección renal por citomegalovirus podría facilitar el desarrollo de la nefropatía asociada al HIV, un estudio retrospectivo de 1992, realizado en 75 riñones de autopsias, indicó que los dos hallazgos no estaban relacionados (Nadasdy y col., 1992). La aspergilosis y la toxoplasmosis son infecciones oportunistas comunes del riñón. Ambas se tratan con terapia sistémica. Las infecciones profundas, que se traducen por abscesos, requieren el drenaje percutáneo o abierto, o la nefrectomía.

Infecciones penianas y uretrales

Tanto los hombres como las mujeres con infección por el HIV tienen un riesgo mayor de infecciones genitales (Chaisson y Volberding, 1995). Las infecciones por el virus del herpes genital pueden ser crónicas o recurrentes y asociarse con una posibilidad mayor de transmisión del HIV por las parejas sexuales. Las verrugas genitales también pueden ser graves y crónicas (fig. 18-5). Otras enfermedades de transmisión sexual, como la sífilis, pueden tener manifestaciones más atípicas y prolongadas en pacientes con infección por el HIV.

El síndrome de Reiter, la primera enfermedad reumática informada en los pacientes con seropositividad para el HIV, se manifiesta por uveítis, uretritis y artritis, y a menudo presenta una forma incompleta (Solomon y col., 1991). La relación entre el síndrome de Reiter y el SIDA no es bien conocida. El síndrome de Reiter, en particular la secreción uretral, suele ser refractario al tratamiento antibiótico. La enfermedad inflamatoria pélvica es más común y más grave, y requiere con más frecuencia la hospitalización y la intervención quirúrgica en las mujeres infectadas por el HIV.

Infecciones prostáticas

La glándula prostática es un sitio conocido de diversas infecciones oportunistas en los pacientes con seropositividad para el HIV. En un estudio, la prostatitis bacteriana fue diagnosticada en 17 (8%) de 209 hombres internados para el tratamiento de infecciones por el HIV (Leport y col., 1989). La presentación clínica varía de acuerdo con la gravedad de la infección, pero consiste en fiebre, síntomas de obstrucción o irritación miccional y dolor a la palpación de la próstata durante el examen digital, a veces con fluctuación. Hasta en el 22% de los pacientes con SIDA puede haber una infección urinaria sobreagregada (Kaplan y col., 1987). El diagnóstico requiere diversos cultivos para la detección de aerobios, anaerobios, hongos y micobacterias. Los abscesos prostáticos son indicación de drenaje transrectal abierto o endoscópico. La prostatitis bacteriana se trata con cursos prolongados (6 semanas) de antibióticos que tengan niveles elevados de penetración prostática. Al comienzo, la prostatitis fúngica es manejada con dos agentes terapéuticos (amfotericina y flucitosina), y la administración oral prolongada de fluconazol en las infecciones persistentes o recurrentes.

Infecciones testiculares y epididimarias

La anormalidad testicular más común en el SIDA es la atrofia secundaria a desequilibrio endocrino, episodios febriles, malnutrición, los efectos tóxicos de los agentes terapéuticos e infecciones de los testículos (Leibovitch y Goldwasser, 1994). Los estudios en autopsias han demostrado la infección oportunista de los testículos hasta en el 39% de los pacientes con SIDA (De Paepe y col., 1990).

Clínicamente, las infecciones escrotales suelen presentarse como orquiepididimitis. La recaída clínica es común y puede provocar síntomas persistentes o la infección fulminante con formación de abscesos. La infección asociada del epidídimo por el HIV suele ser secundaria a la obstrucción tubular. El tratamiento requiere antibioticoterapia inicial seguida por el mantenimiento de la supresión a largo plazo.

Linfadenopatías

Las linfadenopatías generalizadas son comunes en las personas infectadas por el HIV y comienzan a menudo con el síndrome retroviral agudo (Chaisson y Volberding, 1995). En la actualidad, se sabe que el 50 al 70% de los

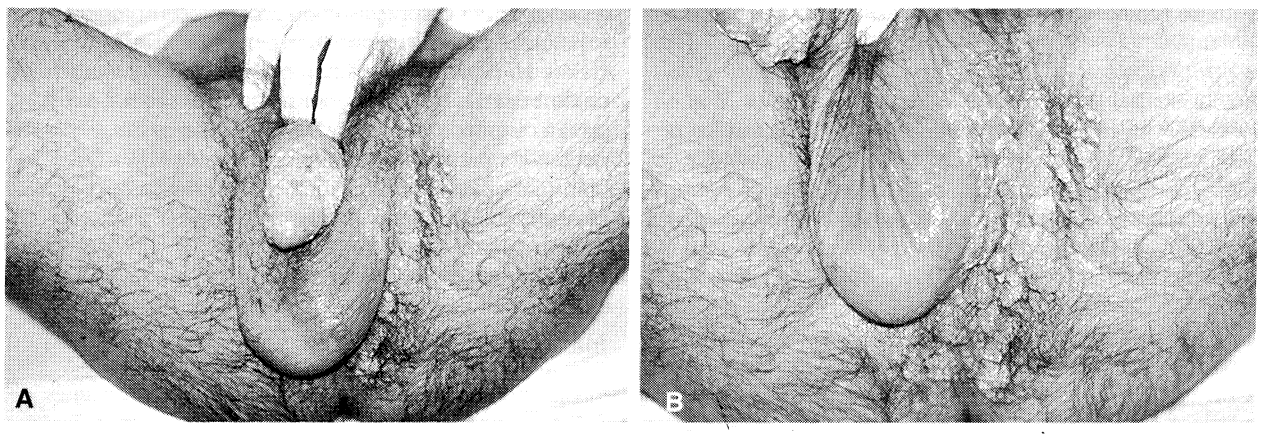


Fig. 18-5. A y **B.** Condilomas acuminados asociados con áreas de displasia y carcinoma en un paciente con SIDA e infección por el papilomavirus humano.

pacientes infectados desarrollan linfadenopatías generalizadas persistentes, y que la historia natural de la infección asociada con éstas no difiere de la infección por el HIV sin adenopatías generalizadas (Chaisson y Volberding, 1995). La involución de los ganglios linfáticos agrandados, que refleja la degeneración de los centros germinales foliculares y la desaparición de la hiperplasia, acompaña a menudo a la progresión de la infección viral (Schacker y col., 2000).

Neoplasias urológicas

Dada la gran cantidad de personas infectadas por el HIV, es de esperar la aparición de una gama amplia de las neoplasias descritas en los pacientes con SIDA y la infección por el HIV (Volberding, 1990). Estas neoplasias incluyen carcinomas escamosos que aparecen en sitios diversos, melanoma maligno, todos los tipos histológicos de cánceres testiculares (Wilkinson y Carroll, 1990; Wilson y col., 1992; Buzelin y col., 1994; Leibovitch y Goldwasser, 1994), enfermedad de Hodgkin y carcinoma cervical (Volberding, 1990; Chamberland y col., 1995).

La selección del tratamiento de las neoplasias en los pacientes seropositivos para el HIV está supeditada a varios factores. El primero es el estadio clínico de la infección. En general, los pacientes asintomáticos o con muy pocos síntomas deben recibir el tratamiento estándar. Las características relacionadas con un riesgo mayor de toxicidad después del tratamiento oncológico son la inhibición de la médula ósea secundaria a la terapia antirretroviral, la leucopenia y la inmunodeficiencia grave. La expectativa de vida relacionada con el SIDA puede influir sobre las decisiones terapéuticas.

Aunque existe muy poca evidencia acerca de que cualquier cáncer puede ser causado por la deficiencia inmunológica que induce el HIV, el sarcoma de Kaposi, el linfoma primario del sistema nervioso central, el linfoma no Hodgkin y los linfomas periféricos de células B de alto grado son diagnósticos de SIDA en los pacientes con infecciones por el HIV (CDC, 1985). La causa de esas neoplasias relacionadas con el SIDA no está bien definida, pero la mayoría de los especialistas cree que el control inmune deficiente es un factor fundamental (Volberding, 1990).

Sarcoma de Kaposi

En 1872, el sarcoma de Kaposi fue descrito por primera vez en un hombre anciano con neoplasias pigmentadas de la piel (Braun, 1982). El sarcoma de Kaposi "clásico" afecta los pies y las extremidades inferiores de los varones descendientes de habitantes del Mediterráneo y el este de Europa. Esta enfermedad, rara en Estados Unidos antes de 1981, evoluciona en forma muy lenta cuando no está relacionada con el HIV. A principios de la década de 1970 se comenzaron a describir casos de sarcoma de Kaposi en pacientes con trasplantes de órganos, en particular de riñón. El sarcoma de Kaposi fue observado en algunos de los primeros pacientes con SIDA, y es la neoplasia más común en ellos (Moore y Chang, 1995). El grupo predominante afectado es el de los varones homosexuales.

En 1981, Friedman-Kien y col. (1982) describieron una forma destructiva del sarcoma de Kaposi en 50 hombres homosexuales previamente sanos. Las evidencias epidemiológicas, geográficas y de la biología molecular indican que el desarrollo del sarcoma de Kaposi puede estar relacionado con la coinfección con un segundo agente infeccioso (Beral y col., 1990; Cesarman y col., 1995; Moore y Chang, 1995). La frecuencia del sarcoma de Kaposi en los varones homosexuales seronegativos es superior a la esperada, lo cual avala la hipótesis de que el agente etiológico puede ser transmitido por vía sexual y ser distinto del HIV. Estudios moleculares complejos han identificado un herpesvirus recientemente descrito asociado al sarcoma de Kaposi (herpesvirus humano 8) en las lesiones de pacientes con esta afección y en algunos linfomas de células B relacionados con el SIDA (Cesarman y col., 1995).

La lesión típica de la piel tiene el aspecto de un nódulo subcutáneo indoloro, no pruriginoso. Las lesiones son a menudo pigmentadas, de un color rojo azulado. Pueden ser tumores exofíticos y presentarse con sangrado o dolor. Es común el linfedema, como podría esperarse de cualquier lesión linfática (Volberding, 1990). Hasta el 2% de los pacientes con SIDA presenta al principio lesiones genitales. El compromiso de las extremidades inferiores es común y puede estar relacionado con un intenso edema del escroto y el pene.

En general, el diagnóstico se hace mediante la biopsia. Sin embargo, una vez que el paciente tiene la confirmación biópsica, las demás lesiones pueden identificarse de acuerdo con las características de su presentación clínica. Aunque se han informado tres variantes (de células fusiformes, anaplásico y mixto), la variante celular mixta es el tipo más común en los pacientes con SIDA (Volberding, 1990). El examen histológico del sarcoma de Kaposi se caracteriza por la proliferación de estructuras vasculares anormales. Existen tres rasgos diagnósticos: 1) estructuras vasculares con surcos recubiertos por células endoteliales grandes de aspecto maligno, 2) células fusiformes circundantes y 3) eritrocitos extravasados. La mayoría de los especialistas cree que el origen del tumor es endotelial.

La historia natural del sarcoma de Kaposi asociado con el SIDA es de una gran variabilidad. Los sarcomas de Kaposi diagnosticados recientemente como una manifestación inicial del SIDA requieren un enfoque multidisciplinario (Antman y Chang, 2000). La terapia antirretroviral agresiva puede influir en gran medida sobre la evolución de la enfermedad. Sin embargo, como la respuesta terapéutica puede ser muy variable, a menudo es necesario iniciar un tratamiento simultáneo, local y sistémico, en el momento de la presentación. Los pacientes con síntomas constitucionales como fiebre, transpiración nocturna y pérdida de peso responden mal (Volberding, 1990). En el grupo habitual de pacientes con infección por HIV, el sarcoma de Kaposi progresa rápidamente y a menudo muestran compromiso visceral. Los pacientes que han tenido infecciones oportunistas previas, anemia, recuento bajo de células CD4 o enfermedad gastrointestinal o pulmonar responden muy mal (Volberding, 1990). Por el contrario, los pacientes con lesiones escasas y pe-

queñas y sin evidencia de infección oportunista o síntomas constitucionales tienen una respuesta relativamente buena.

Todavía no hay consenso sobre cuál es la terapia óptima por varias razones. Primero, la historia natural de este tumor es sumamente variable. Segundo, no hay agentes terapéuticos que hayan probado tener una acción reductora de la deficiencia inmune subyacente. Tercero, la terapia citotóxica convencional puede causar más deterioro de la inmunidad celular. El sarcoma de Kaposi clásico responde bien a la radiación. La respuesta a la radiación es menos duradera en los pacientes con seropositividad para el HIV. Sin embargo, se ha comprobado que la radioterapia tiene cierta utilidad en la enfermedad local sintomática, con una dosis óptima de aproximadamente 2.500 rad (Volberding, 1990). Algunos autores sugieren que las dosis más elevadas de radioterapia fraccionada mejoran los índices de control local (Stelzer y Griffin, 1993).

La cirugía suele reservarse para las biopsias con el fin de confirmar el diagnóstico o para paliar las lesiones que sangran o producen malestar. Los agentes citotóxicos también han sido utilizados en el tratamiento del sarcoma de Kaposi asociado con el HIV y la enfermedad mucocutánea diseminada y persistente. Los agentes más activos son la antraciclinas liposómicas, el paclitaxel, los alcaloides de la vinca y la bleomicina (Gill y col., 1994, 1996, 1999; Tulpule y col., 1998). Los agentes citotóxicos se recomiendan para pacientes seleccionados que presentan indicadores pronósticos favorables (Chaisson y (Volberding, 1995). El agente biológico interferón alfa es considerado en este momento como un tratamiento de primera línea para el sarcoma de Kaposi cutáneo. Según el recuento de CD4 y el tratamiento antiviral concomitante, las tasas de remisión se elevan al 60%.

Linfoma no Hodgkin

El linfoma no Hodgkin fue el primero en ser relacionado con la infección por el HIV en 1982. La definición de los CDC del SIDA incluye a los pacientes con linfoma no Hodgkin de células B de alto grado en el contexto de la infección por el HIV documentada (CDC, 1992a). El linfoma no Hodgkin asociado al SIDA recuerda estrechamente al vinculado con otros estados de inmunodeficiencia.

Carcinoma cervical invasivo

Las mujeres con infección por HIV tienen un riesgo muy aumentado de carcinoma cervical invasivo. Otros trastornos cervicales también son muy comunes en las mujeres seropositivas para el HIV (Chaisson y Volberding, 1995). La prevalencia de las lesiones cervicales aumenta con la progresión de la inmunosupresión. La coinfección con el papilomavirus humano representa un papel muy importante en el desarrollo del cáncer cervical, la displasia y el carcinoma escamoso. Por lo tanto, en la mujer infectada por el HIV se recomienda la evaluación periódica mediante el examen citológico cervical, la laparoscopia y otros estudios pertinentes.

Cáncer testicular

La incidencia de tumores testiculares de células germinales y no germinales puede estar aumentada en la infección por el HIV (Wilkinson y Carroll, 1990; Buzelin y col., 1994; Leibovitch y Goldwasser, 1994; Kwan y Lowe, 1995). Una revisión retrospectiva de 3.000 pacientes atendidos en una clínica especializada comprobó una tasa de neoplasias testiculares 50 veces superior a la de la población general (Wilson y col., 1992). Comparados con los pacientes seronegativos, existe un riesgo mayor de desarrollo bilateral del tumor y de linfoma testicular de alto grado (Solomon y col., 1991; Armenakas y col., 1992). El dilema terapéutico en los pacientes con tumores testiculares e infección por el HIV-1 es que todos los tratamientos aceptados para las neoplasias del testículo, excepto la vigilancia, pueden provocar una inmunosupresión adicional. Además, los pacientes con SIDA suelen tolerar muy mal la radiación y la quimioterapia. Esto puede requerir modificaciones importantes de los protocolos terapéuticos habituales y dar como resultado una disminución de la efectividad. A pesar de estas limitaciones, la mayoría de los especialistas recomiendan que los pacientes con SIDA e infecciones por HIV y neoplasias testiculares reciban el tratamiento estándar, de acuerdo con el tipo histológico y el estadio del tumor (Wilkinson y Carroll, 1990).

Enfermedad renal

La enfermedad renal se presenta en formas variadas en los pacientes con SIDA: anormalidades electrolíticas, insuficiencia renal y falla renal. Aún está en debate la existencia de una "nefropatía asociada al SIDA" (Chaisson y (Volberding, 1995). El problema es que muchos pacientes con SIDA tienen un riesgo elevado de enfermedad renal debido a la existencia de factores concomitantes que se acompañan de trastornos renales, como hepatitis B, tratamiento con fármacos tóxicos, anormalidades hidroelectrolíticas, infecciones oportunistas y neoplasias.

La nefropatía por el HIV, descrita por primera vez en 1984 por Rao y col. se caracteriza por proteinuria, niveles elevados de creatinina sérica y glomerulosclerosis focal y segmentaria en la biopsia. Estos hallazgos están presentes en el 5 al 10% de los pacientes seropositivos. Aunque el trastorno se relaciona estrechamente con la nefropatía asociada a la heroína, solo la mitad de los pacientes tiene como antecedente el consumo de drogas ilegales. En una revisión de 75 pacientes consecutivos con SIDA, en Miami, el 43% tenía proteinuria (Pardo y col., 1984), y de 36 autopsias, en 17 se hallaron anormalidades renales: glomerulosclerosis focal en 5 y proliferación mesangial en 12 (Pardo y col., 1984). Esta "nefropatía asociada al SIDA" es la de presentación más frecuente en el este de Estados Unidos, donde gran número de pacientes con SIDA son drogadictos intravenosos. Por el contrario, en San Francisco, Seattle y otras ciudades hay una cantidad apreciable de pacientes con SIDA y muy poco compromiso renal en comparación con los de Nueva York y Miami.

La disfunción renal asociada con la enfermedad por el HIV casi siempre se diagnostica en forma incidental en

pacientes que se presentan con infecciones oportunistas y recuento de células CD4+ inferior a 200/μL (Chaisson y Volberding, 1995). La evolución clínica de la nefropatía asociada al SIDA es variable. Los pacientes con otras causas de disfunción renal, como fármacos nefrotóxicos o necrosis tubular aguda, pueden mejorar. Otros experimentan un deterioro clínico rápidamente progresivo. La activación de la inmunidad celular a través de la diálisis crónica puede acelerar el trastorno causado por el HIV. La insuficiencia renal se maneja mejor por medio de la diálisis peritoneal, a pesar del peligro de peritonitis, porque el riesgo general de exposición a las infecciones es menor (Coleburn y col., 1991). Cuando se aplica la hemodiálisis, la tasa de supervivencia a los 2 años es del 50% (Feinfeld y col., 1989).

Urolitiasis

El indinavir, el tercer inhibidor de la proteasa disponible, tiene una toxicidad urológica importante. Los cálculos renales y ureterales son los efectos adversos más graves observados hasta el momento en los pacientes tratados con indinavir, en un porcentaje del 2 al 3% (Lerner y col., 1998; Eron y Hirsch, 1999), pero se han publicado tasas que llegaban al 12% (Hermieu y col., 1999; Reiter y col., 1999). Los cálculos se deben a la precipitación de cristales de indinavir, los cuales no son radiopacos y pueden asociarse con hallazgos mínimos en la TC no contrastada (Gentle, 1997; Blake y col., 1998).

Nuestra experiencia coincide con las recomendaciones del tratamiento conservador en la mayoría de los casos, el cual consiste en hidratación, analgésicos y suspensión temporaria del tratamiento con indinavir (Hermieu y col., 1999; Kohan y col., 1999). Las indicaciones para la intervención son la fiebre persistente, el dolor intratable, la intolerancia para la hidratación oral o la presencia de un riñón único. Los cristales de indinavir, que se desarrollan a pH 7, pueden disolverse cuando el pH disminuye a 4. Esto indica que la acidificación urinaria a corto plazo puede ser útil para la disolución de los cálculos. Después de la resolución de los síntomas agudos y el pasaje del cálculo, la terapia con indinavir puede ser reanudada junto con la hidratación oral abundante (Clayman, 1998).

Disfunción miccional

Debido a que el SIDA y la infección por el HIV afectan tanto al sistema nervioso central como al sistema nervioso periférico, se producen disfunciones en la evacuación urinaria. La retención urinaria es la disfunción miccional más común (54%) vista por los urólogos, aunque la hiperreflexia del detrusor (27%) y la obstrucción del flujo urinario (18%) han sido también documentadas por medio de la evaluación urodinámica de los pacientes con SIDA y síntomas miccionales (Travers y Huybers, 1987). En los pacientes con disfunción leve se prefieren las medidas farmacológicas estándar. Para los pacientes con retención urinaria secundaria a disfunción vesical, el tratamiento de elección es la cateterización intermitente. Cuando el paciente carece de la destreza manual suficiente, se coloca una sonda ureteral o suprapúbica.

Gangrena de Fournier

La gangrena de Fournier tiende a producirse en el huésped inmunocomprometido (Roca y col., 1998; Caird y col., 1999; Corman y col., 1999). Esta fascitis necrosante grave y progresiva ha sido observada como hallazgo de presentación en los pacientes sin diagnóstico previo de SIDA (McKay y Waters, 1994). El tratamiento de la gangrena de Fournier depende del diagnóstico rápido, el desbridamiento quirúrgico amplio, el soporte hemodinámico y la antibioticoterapia prolongada. A menudo, durante el desbridamiento quirúrgico es necesario realizar la colostomía de derivación y la escrotectomía parcial o completa. El personal de atención de la salud debe tener un cuidado especial en el manejo posoperatorio de las heridas quirúrgicas abiertas (véase más adelante).

HIV, semen y secreciones cervicales

El contacto directo con el semen es importante para la transmisión sexual del HIV (Curran y col., 1988; Peterman y col., 1988). El HIV ha sido aislado mediante el cultivo conjunto de las células seminales y los linfocitos donantes (Ho y col., 1984; Zagury y col., 1984). Nosotros comprobamos que los hombres seropositivos asintomáticos y mínimamente sintomáticos transmiten el HIV con su semen (Krieger y col., 1991, 1991b). El estadio clínico de la infección, el recuento de linfocitos CD4+ en la sangre periférica y el tratamiento con zidovudina influyen poco sobre la diseminación seminal. Estos hallazgos son controversiales porque otros estudios indican que la diseminación del HIV por el semen ocurre con mayor frecuencia entre los hombres que tienen recuentos de células CD4+ bajos en su sangre, y que el tratamiento antirretroviral reduce la diseminación (Anderson y col., 1992). En otros estudios, el HIV fue cultivado en 36 (17%) de 215 muestras de semen provenientes de 56 hombres seropositivos, mientras que el citomegalovirus fue cultivado en el 30% de las muestras (Krieger y col., 1995). El recuento de células CD8+ en la sangre periférica fue el mejor elemento predictivo de la diseminación seminal del HIV. La diseminación del HIV tuvo una relación más estrecha con la diseminación concomitante del citomegalovirus que con el recuento de CD4+, y el tratamiento antirretroviral ejerció una influencia mínima en este aspecto.

La falta de una relación estrecha entre los recuentos de células CD4+ y la diseminación del HIV puede explicarse en parte por la observación de diferencias grandes en la carga viral en el compartimiento sistémico de los pacientes con recuentos similares de CD4+ (datos no publicados de SA Fiscus, RW Coombs y col.). Las diferencias en los recuentos de células CD8+ pueden ayudar a resolver la controversia acerca del significado de la función inmunológica sistémica, principalmente evaluada por el recuento de CD4+, como factor predictivo de la diseminación del HIV por el semen. Los estudios indican que el tratamiento con un inhibidor de la proteasa combinado con análogos de los nucleósidos provocan una disminución muy importante del RNA del HIV-1 libre en el semen (Liuzzi y col., 1999; Vernazza y col., 2000). Este ha-

llazgo podría tener implicancias para la transmisión sexual del HIV-1.

El citomegalovirus es un cofactor viral al cual se le atribuye una importancia potencial para el desarrollo del SIDA. La seropositividad para el citomegalovirus es muy común entre las poblaciones en riesgo de adquirir el HIV, y el citomegalovirus es un agente oportunista frecuente en los pacientes con SIDA (Skolnick y col., 1988; Collier y col., 1990; Detels y col., 1994). Ambos virus se difunden por el semen y ambas infecciones se transmiten por vía sexual. Algunos investigadores sugieren que los hombres seropositivos para el HIV con una positividad persistente del citomegalovirus en el semen son más propensos a desarrollar SIDA que los hombres cuyo semen es positivo en forma intermitente o negativo siempre (Detels y col., 1994). Las interacciones virales en el tracto genital masculino también pueden ser determinantes importantes de la transmisión del HIV por el semen. Los resultados coinciden con los conceptos de que el HIV puede invadir el tracto genital masculino al inicio de la infección y que el virus presente en el semen es independiente del estadio clínico de aquélla. Con respecto a esto, la infección del tracto reproductivo del hombre por el HIV puede ser similar a la infección por el HIV del sistema nervioso central, otro sitio predilecto desde el punto de vista inmunológico. Tales observaciones avalan las recomendaciones sobre la práctica sexual segura a todas las personas infectadas con el HIV, independientemente del estadio de la infección o la quimioterapia antiviral concurrente (Krieger y col., 1995).

También se cree que el contacto con las secreciones cervicovaginales de las mujeres infectadas es importante para la transmisión sexual del HIV-1. En un estudio de trabajadoras sexuales seropositivas, el DNA del HIV cervical fue detectado en 40 (44%) de 92 mujeres (Kreiss y col., 1986). La presencia del HIV cervical se relacionó con inflamación cervical, lo cual indica que el control de las afecciones asociadas con la inflamación cervical podría reducir la transmisión sexual del HIV.

Anormalidades del análisis de orina

Las anormalidades del análisis de orina son relativamente comunes en las personas con seropositividad para el HIV. Esos hallazgos consisten en hematuria, piuria, bacteriuria y proteinuria. Un estudio comprobó que la hematuria aparece en el 25% de las personas infectas por el HIV (Cespedes y col., 1995). Aunque la hematuria puede tener muchas causas, los tumores genitourinarios son infrecuentes, sobre todo en los hombres jóvenes. Por lo tanto, la evaluación urológica completa puede ser omitida en forma segura en los hombres jóvenes con hematuria microscópica asintomática (Cespedes y col., 1995). La proteinuria también es común en ciertas poblaciones de pacientes con positividad para el HIV, como se dijo antes, en la sección "SIDA e infecciones por el HIV en la práctica urológica: enfermedad renal".

Protección propia y del equipo de salud

Desde junio de 1997 hubo 52 publicaciones de seroconversión HIV en el personal de la salud con exposición ocupacional al HIV (CDC, 1998). En otros 114 trabajadores de la salud se informó una "transmisión ocupacional posible", es decir, casos en los cuales la transmisión fue posible pero no cumplieron con los criterios estrictos establecidos por los CDC (CDC, 1999a). Estos casos de transmisión ocupacional abarcaron a 18 médicos, 3 de los cuales eran cirujanos. En un estudio de 51 seroconversiones en profesionales de la salud, el 95% de ellas ocurrió dentro de los 6 meses de la exposición ocupacional (Saag, 1997).

Diversos estudios evaluaron el riesgo de transmisión ocupacional de los trabajadores de la salud después de la exposición a pacientes con seropositividad para el HIV (Holmberg y Curran, 1990). El riesgo de seroconversión tras el pinchazo con una aguja se acerca al 0,3% (Bell, 1997). El límite superior del intervalo de confianza del 95% para el riesgo de seroconversión por el pinchazo accidental con una aguja es menor del 1% por pinchazo. Este porcentaje puede compararse con el riesgo de infección por el virus de la hepatitis B en las mismas circunstancias, el cual se estima en un 12% por pinchazo. La tasa de seroconversión después de la exposición cutánea a la sangre infectada por el HIV es menor de 0,09% (CDC, 1987c). Varios factores aumentan el riesgo de seroconversión en los trabajadores de la salud tras la exposición ocupacional: 1) exposición a la sangre de un paciente con SIDA en el estadio terminal de la infección, 2) contaminación visible y evidente con sangre, 3) colocación directa de una aguja contaminada en la vena; 4) lesión profunda y 5) lesión por aguja hueca (porque las agujas huecas tienen una superficie mayor que las agujas macizas) (Mast y col., 1993; Cardo y col., 1997; CDC, 1998).

A diferencia de las lesiones por pinchazo de aguja, se han constatado pocas seroconversiones después de la exposición cutánea a la sangre infectada por HIV. En 1987, los CDC comunicaron tres incidentes que afectaron a tres mujeres jóvenes, profesionales, que adquirieron la infección por el contacto con sangre infectada (CDC, 1987c). Estos casos revelaron que la transmisión del HIV de la sangre a la mucosa o de la sangre a la piel es posible, pero que estas formas de transmisión son muy raras.

Se recomienda con vehemencia tomar precauciones contra las sustancias corporales, porque todos los pacientes son considerados potencialmente infectados por el HIV (CDC, 1987c). El fundamento de este concepto es evitar el contacto directo con las sustancias corporales presuntamente infectadas, en especial sangre, orina, semen y tejidos (p. ej., durante la cirugía).

Para llevar al máximo el control de la infección, el urólogo debe observar tres normas. Primero, sus mucosas o cualquier solución de continuidad de la piel no deben entrar en contacto directo con sangre, semen u orina. Segundo, debe tener un cuidado extraordinario para evitar las lesiones por instrumentos punzantes durante los procedimientos invasivos y las operaciones. Volver a enfundar las agujas (colocando de nuevo la funda de plástico que cubre a la aguja) implica un gran peligro y no deben hacerse en ninguna circunstancia. En un estudio, el hecho de enfundar la aguja fue responsable de un tercio de las exposiciones percutáneas de los trabajadores de la sa-

lud. Además de la reducción de los índices de lesiones también será necesario perfeccionar los guantes resistentes a las punciones o hacer un diseño nuevo para las agujas y otros instrumentos punzantes, o ambas cosas (Chamberland y col., 1995). Tercero, el personal de la salud con lesiones cutáneas exudativas o dermatitis supurativas no deben realizar procedimientos invasivos. Los informes de casos problemáticos documentan la importancia de estas recomendaciones (CDC, 1987c). Por ejemplo, una trabajadora de la salud tuvo sangre sobre sus manos por 20 minutos durante la reanimación de un paciente con SIDA. Aunque no presentó otros factores de riesgo, desarrolló anticuerpos contra el HIV 16 semanas después del incidente. En otro caso, una flebotomista fue salpicada con sangre cuando se salió el tapón de un tubo al vacío de un paciente seropositivo. Si bien esta mujer tenía acné, estaba usando anteojos y guantes y se lavó enseguida. Aunque no tenía otros factores de riesgo, se volvió seropositiva a los 9 meses de la exposición. Un tercer caso ocurrió cuando un técnico se manchó las manos y los brazos con sangre durante la manipulación de una máquina que utilizaba para separar los componentes sanguíneos. El técnico tenía una dermatitis pero no lesiones abiertas y presentó la seroconversión a los 3 meses del accidente. Estos casos ponen de manifiesto el poder de transmisión que tiene el HIV durante los procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

Profilaxis posexposición

A pesar del riesgo tan bajo de seroconversión que existe después de la exposición al HIV-1, los urólogos y otros profesionales de la atención de la salud siguen estando en riesgo y estarán expuestos a la sangre y los líquidos corporales infectados por el HIV.

En esta situación hay que considerar en forma urgente la profilaxis posexposición. La decisión de iniciar ese tratamiento abarca muchos factores, como la naturaleza de la exposición, el volumen de la sangre o del líquido que intervino en la exposición, la carga viral en el paciente fuente y la posibilidad que tiene esa paciente de portar cepas de HIV-1 resistentes a los agentes antivirales. Como la infección por el HIV-1 no se produce inmediatamente después de la exposición, existe la posibilidad de intervenir antes de la replicación viral. Si se va a iniciar el tratamiento, debe hacerse lo antes posible.

Por lo tanto, los centros de salud deben estar preparados para la profilaxis posexposición ante cualquier exposición potencial. Debido a que los estudios en animales indican que la profilaxis debe comenzar tan pronto como sea posible (Bottiger y col., 1997), es muy importante hacer la interconsulta inmediata con un especialista para debatir sobre el riesgo de seroconversión y la eficacia y la toxicidad de los agentes utilizados. Aunque la zidovudina es el único agente que ha demostrado prevenir la transmisión del HIV en los seres humanos, puede recomendarse la terapia combinada (incluyendo los inhibidores de la proteasa), lo cual depende de la naturaleza de la exposición y de la resistencia potencial de las cepas particulares del HIV-1 que hayan intervenido en la exposición.

Pruebas para la infección por el HIV

El problema con las pruebas para el HIV ha trascendido el campo médico. Afecta a la posibilidad de los pacientes para conseguir seguros, así como muchos temas psicológicos y políticos. Nosotros abordaremos los conceptos básicos y las indicaciones generalmente aceptadas para las pruebas del HIV, y luego consideraremos el caso de extender las pruebas al equipo de salud.

Conceptos básicos

Cualquier prueba para detectar la infección por el HIV debe apoyarse en conceptos básicos (Celum y Bachbinder, 1999). Primero, no se debe negar a los pacientes el acceso a la atención de la salud a causa de su infección por el HIV. Segundo, los resultados de las pruebas, como todos los registros médicos privados, deben ser confidenciales. Esto es difícil de cumplir porque muchas personas están interesadas en los resultados de las pruebas, y en algunos casos el hecho de aceptar la determinación de anticuerpos anti-HIV puede tener implicancias muy negativas. Tercero, cualquier prueba para el HIV debe acompañarse del consejo apropiado. Esto significa que antes de hacer la prueba se brindará consejo y explicación sobre las razones para realizarla, los beneficios potenciales y las desventajas del estudio. En muchos estados de los Estados Unidos es necesario obtener el consentimiento escrito antes de efectuar la prueba. Cuarto, nosotros estamos convencidos de que todas las pruebas deben ser voluntarias, lo cual significa que su realización debe ser analizada antes con el paciente y que puede ser rechazada.

Indicaciones generalmente aceptadas

Las indicaciones generalmente aceptadas para los análisis de anticuerpos comprenden la evaluación de la sangre y de los órganos para la donación de tejidos. Además, la mayoría de los especialistas está de acuerdo en que las personas con riesgo de infección por HIV deben ser investigadas sistemáticamente (Celum y Bachbinder, 1999). Esas personas son las que tienen una enfermedad de transmisión sexual, las que cuentan con antecedentes de drogadicción intravenosa y otros que se consideran a sí mismas en riesgo de infección por HIV. Los médicos deben registrar los antecedentes de contactos sexuales con hombres homosexuales, los contactos heterosexuales múltiples sin protección y cualquier antecedente de haber compartido agujas para el uso de drogas intravenosas. Además, debe recomendarse la realización de pruebas a las personas que han sido trasfundidas con sangre no sujeta a screening antes de 1977; aquellos con el antecedente de cualquier enfermedad por transmisión sexual, incluida la hepatitis B, y aquellos con antecedentes de signos y síntomas que podrían estar asociados con la infección por el HIV, como linfopenia, elevación inexplicada de los niveles de las enzimas hepáticas o un estado positivo de marcadores de la hepatitis B (Rhame y Maki, 1989). Las personas que han tenido contacto sexual con un paciente que presenta un test positivo para el HIV o

cualquier persona que tenga un riesgo elevado de esa infección viral deben ser aconsejadas para que lleven a cabo las pruebas (Rhame y Maki, 1989).

Los CDC también han recomendado que las pruebas para el HIV se hagan en pacientes con tuberculosis activa. Debido a que una gran proporción de las personas infectadas por el HIV desarrollará el SIDA, los que presentan una prueba tuberculínica positiva deben recibir el tratamiento profiláctico con isoniazida, a menos que tengan contraindicaciones importantes. Este tratamiento se iniciará inmediatamente, porque la tuberculosis activa puede ser el primer signo de enfermedad relacionada con el HIV. Los CDC aconsejan practicar las reacciones a los pacientes cuyos líquidos o tejidos corporales hayan entrado en contacto con miembros del personal de la salud a través de lesiones como pinchazos de agujas. También se recomienda la realización de pruebas a mujeres en edad reproductiva seleccionadas, en particular a las que viven en comunidades con una prevalencia elevada de infección por el HIV, y a los niños nacidos de madres infectadas.

Ampliación de las indicaciones de las pruebas para el HIV

Aunque el número de estadounidenses que puede estar infectado por el HIV puede llegar a 1 millón o 1,5 millones (CDC, 1987a), muchas personas infectadas no conocen su estado a pesar de que casi todo indique una historia de conductas de alto riesgo. La conclusión es que los esfuerzos actuales para hacer que las personas infectadas por el HIV tengan conciencia de su estado están fracasando (Rhame y Maki, 1989). Estos datos han originado un debate sobre las ventajas de ampliar las pruebas para las infecciones por el HIV.

Argumentos a favor de la ampliación de las pruebas

El conocimiento del estado de los anticuerpos en la sangre puede ser beneficioso para una persona con una infección por HIV asintomática. Primero, las personas con infecciones HIV asintomáticas pueden ser sometidas a pruebas para la tuberculosis antes de que pierdan la hipersensibilidad retardada y recibir tratamiento profiláctico si fuese necesario (Branson, 1995). También se recomienda la inmunización contra el virus de la influenza, *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y el virus de la hepatitis B. Segundo, el conocimiento del estado infeccioso puede agregar beneficios a una persona infectada (Rhame y Maki, 1989). Muchos pacientes infectados por el HIV no advierten los signos y los síntomas peligrosos, y por lo tanto, no saben que muy pronto caerán enfermos. Muchos desconocen que la infección por el HIV es tratable. La institución temprana de la quimioterapia antiviral puede retardar el comienzo de la enfermedad sintomática. Tercero, los pacientes deben tener la oportunidad de ser aconsejados para reducir las conductas de riesgo. Cuarto, las pruebas para el HIV pueden identificar a los sujetos potenciales para los estudios de investigación. Por último, el uso ampliado de las pruebas ofrece el posible beneficio de la profilaxis temprana para los miembros del equipo de la atención de la salud luego de la exposición al virus. Los informes provenientes de los modelos de experimentación en animales describen los efectos beneficiosos de la zidovudina después de la exposición a retrovirus como el virus Rauscher de la leucemia murina y el virus de la leucemia felina. Si se acepta hacer la profilaxis tras la exposición, entonces debe iniciarse tan pronto como sea posible. En resumen, la razón para el uso ampliado de las pruebas para el HIV es que la infección debe ser tratada con la misma intensidad que las otras enfermedades infecciosas.

Argumentos en contra de la ampliación de las pruebas

Varios argumentos pueden esgrimirse en contra del uso ampliado de las pruebas para el HIV en el equipo de salud (Rhame y Maki, 1989). Primero, un programa de pruebas intensivo puede alejar a las personas de alto riesgo del sistema de atención de la salud. La contraparte de este argumento es que tratando el tema con todos los pacientes disminuirá la afrenta que representa la prueba (Rhame y Maki, 1989). Segundo, una reacción positiva falsa podría causar una alteración considerable en la vida de la persona. Con los criterios de screening actuales, hay pocas posibilidades de que una prueba positiva sea falsa. Los tests negativos falsos también pueden registrarse durante las fases iniciales de la infección, pero esto también es muy infrecuente. La gran mayoría de los pacientes tendrá resultados seguros. Por lo tanto, la determinación de anticuerpos anti-HIV puede ser la prueba más precisa descrita en este texto.

El problema práctico con la ampliación de las pruebas serológicas para el HIV es el resultado indeterminado del Western blot. Por ejemplo, durante el screening de los donantes de sangre de Minnesota entre 1985 y 1988, cerca de 1 cada 1.000 personas no infectadas tuvo resultados repetidamente reactivos en los inmunoensayos y resultados indeterminados en el Western blot. Por lo tanto, el uso ampliado del screening aumentará el número de personas con resultados indeterminados. En algunos estudios, el resultado de la prueba de Western blot fue indeterminado en el 20% de las personas sanas. La implicancia es que esta prueba debe hacerse solamente a las personas que tienen resultados reiteradamente positivos para el HIV mediante el ELISA, y no como un estudio sistemático. La angustia personal y el daño a las relaciones causado por los resultados dudosos de las pruebas pueden ser considerables. Tal vez dificulten la obtención de seguros o de empleos. Por lo tanto, quienes apoyan el uso ampliado de las pruebas deben estar preparados para aceptar la responsabilidad que adquieren las personas con resultados dudosos. La recomendación actual es que las personas con riesgo bajo repitan la prueba a los 6 meses. Si los resultados son negativos o dudosos, la interpretación es que no tienen una infección por el HIV. En las personas con riesgo elevado, la repetición de las pruebas debe continuar en forma indefinida. Es posible que el perfeccionamiento de la tecnología para el cultivo del HIV de la sangre y los análisis más sensibles como la

reacción en cadena de la polimerasa puedan pronto estar disponibles en forma generalizada para brindar cifras seguras de la probabilidad de infección en los pacientes con Western blots dudosas.

El argumento final es que la prueba ampliada difundirá más la discriminación. La mayor parte de la discriminación relacionada con el HIV es irracional, a pesar de que el sentimiento del público es todo lo contrario. "Debido a que la discriminación neutralizará lo bueno de las pruebas ampliadas para el HIV nosotros debemos luchar contra ello con todas las fuerzas" (Rhame y Maki, 1989).

BIBLIOGRAFÍA

Anderson DJ, O'Brien TR, Politch JA, et al: Effects of disease stage and zidovudine therapy on the detection of human immunodeficiency virus type 1 in semen. JAMA 1992;267:2769-2774.

Antman K, Chang Y: Kaposi's sarcoma. N Engl J Med 2000;342:1027-1038.

Armenakas NA, Schevchuk MM, Brodherson AA, Fracchia IA: AIDS presenting as primary testicular lymphoma. Urology 1992;40:162-164.

Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al: Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983;220:868-871.

Bates P: Chemokine receptors and HIV-1: An attractive pair? Cell 1996;86:1-3.

Bell DM: Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: An overview. Am J Med 1997;102(5B):9-15.

Beral V, Peterman TA, Berkelman RL, Jaffe HW: Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: A sexually transmitted infection? (See Comments.) Lancet 1990;335: 123-128.

Blake SP, McNicholas MM, Raptopoulos V: Nonopaque crystal deposition causing ureteric obstruction in patients with HIV undergoing indinavir therapy. (See Comments.) AIR Am J Roentgenol 1998; 171:717-720.

Bottiger D, Johansson NG, Samuelsson B, et al: Prevention of simian immunodeficiency virus, SIVs, or HIV-2 infection in cynomolgus monkeys by pre- and postexposure administration of BEA-005. AIDS 1997;11:157-162.

Branson BM: Early intervention for persons infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1995;20(Suppl 1):S3-S22.

Braun M: Classics in oncology. Idiopathic multiple pigmented sarcoma of the skin by Kaposi. CA Cancer J Clin 1982;32:340-347.

Brodie SJ, Lewinsohn DA, Patterson BK, et al: In vivo migration and function of transferred HIV-1-specific cytotoxic T cells. Nat Med 1999;5:34-41.

Buzelin F, Karam G, Moreau A, et al: Testicular tumor and the acquired immunodeficiency syndrome. Eur Urol 1994;26:71-76.

Caird J, Abbasakoor F, Quill R, et al: Necrotising fasciitis in a HIV positive male: An unusual indication for abdomino-perineal resection. Irish J Med Sci 1999;168:251-253.

Cameron DW, Simonsen JN, D'Costa LJ, et al: Female to male transmission of human immunodeficiency virus type 1: Risk factors for seroconversion in men. Lancet 1989;2:403-407.

Cao Y, Qin L, Zhung L, et al: Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med 1995;332:201-208.

Cardo DM, Culver DH, Ciesielsk CA, et al: A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. (See Comments.) N Engl J Med 1997;337:1485-1490.

Celum C, Bachbinder S: Counselling and testing for HIV infection. In Holmes KK, Sparling PF, Mardh PA, et al (eds): Sexually Transmitted Diseases, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1999, pp 963-972.

Celum CL, Coombs RW, Lafferty W, et al: Indeterminate human immunodeficiency virus type 1 Western blots: Seroconversion risk, specificity of supplemental tests, and an algorithm for evaluation. J Infect Dis 1991;164:656-664.

Centers for Disease Control and Prevention Update: Revised Public Health Service definition of persons who should refrain from donating blood and plasma—United States. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 1985;34:547-548.

Centers for Disease Control and Prevention: Human immunodeficiency virus infection in the United States: A review of current knowledge. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 1987a;36(Suppl 6):1S-48S.

Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for prevention of HIV transmission in health-care settings. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 1987b;36(Suppl 2):3S-18S.

Centers for Disease Control and Prevention Update: Human immunodeficiency virus infections in health care workers exposed to blood of infected patients. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 1987c;36:285-289.

Centers for Disease Control and Prevention: 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 1992a;41(RR-17):1-19.

Centers for Disease Control and Prevention Update: Acquired immunodeficiency syndrome—United States. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 1992b;42:547-557.

Centers for Disease Control and Prevention: U.S. HIV and AIDS cases reported through December 1994. HIV/AIDS Surveillance Rep 1994;6:1-39.

Centers for Disease Control and Prevention: Public Health Service Guidelines for the Management of Health-Care Worker Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 1998;47:1-28.

Centers for Disease Control and Prevention: Data presented at the 1999 National HIV Prevention Conference, Centers for Disease Control and Prevention, 1999a, Atlanta.

Centers for Disease Control and Prevention: HIV/AIDS Surveillance Report. 1999b. Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention.

Cesarman E, Chang Y, Moore PS, et al: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. N Engl J Med 1995;332:1186-1191.

Cespedes RD, Peretsman SJ, Blatt SP, et al: The significance of hematuria in patients infected with the human immunodeficiency virus. J Urol 1995;154:1455-1456.

Chairello LA, Gerberding JL: human immunodeficiency virus in health care settings. In Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds): Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Vol 2, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, pp 3052-3065.

Chaisson RE, Volberding PA: Clinical manifestations of HIV infection. In Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds): Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, vol 1, 4th ed. New York Churchill Livingstone, 1995, pp 1217-1252.

Chamberland M, Ward J, Curran JW, et al: Epidemiology and prevention of AIDS and HIV infection. In Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds): Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, vol 1, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 1174-1203.

Clayman RV: Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir. J Urol 1998;160:633.

Coleburn NH, Scholes JV, Lowe FC, et al: Renal failure in patients with AIDS-related complex. Urology 1991;37:523-527.

Collier AC, Coombs RW, Schoenfeld DA, et al: Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine, and zalcitabine. AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med 1996;334:1011-1017.

Collier AC, Handsfield HH, Roberts PL, et al: Cytomegalovirus infection in women attending a sexually transmitted diseases clinic. J Infect Dis 1990;162:46-51.

Coombs R, Collier A, Chalapka K, et al: Virologic markers or central nervous system HIV infection in HIV seropositive homosexual men without neurological symptoms. Vth International Conference on AIDS, Montreal, Canada, 1989.

Coombs RW: Clinical laboratory diagnosis of HIV-1 and use of viral RNA to monitor infection. In Holmes KK, Sparling PF, Mardh PA, et al (eds): Sexually Transmitted Diseases, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1999, pp 973-986.

Corey L: Therapy of HIV infection. In Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds): Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, vol 1, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995.

Corman JM, Moody JA, Aronson WJ, et al: Fournier's gangrene in a modern surgical setting: Improved survival with aggressive management. BJU Int 1999;84:85-88.

Curran JW, Jaffe HW, Hardy AM, et al: Epidemiology of HIV infection and AIDS in the United States. Science 1988;239:610.

De Jong MD, Vella S, Carr A, et al: High-dose nevirapine in previously untreated human immunodeficiency virus type 1-infected persons does not result in sustained suppression of viral replication. J Infect Dis 1997;175:966-970

De Paepe ME, Guerrieri C, Waxman M, et al: Opportunistic infections of the testis in the acquired immunodeficiency syndrome. Mt Sinai J Med 1990;57:25-29.

Del Río C, Curran JW: Epidemiology and Prevention of AIDS and HIV Infection. In Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds): Mandell Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed.

Deng H, Liu R, Ellmeier W, et al: Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. Nature 1996,381:661-666.

Deng HK, Unutmaz D, Kewal Reman VN, et al: Expression cloning of new receptors used by simian and human immunodeficiency viruses. Nature 1997;388:296-300.

Detels R, Leach CT, Hennessey K, et al: Persistent cytomegalovirus infection of semen increases risk of AIDS. J Infect Dis 1994 169:766-768.

Dolin R, Keefer MC: Vaccines for HIV-1 infection. In Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds): Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, vol 1, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 1294-1305.

Eron JJ, Hirsch MS: Antiviral therapy of human immunodeficiency virus infection. In Holmes KK, Sparling PF, Mardh PA, et al (eds): Sexually Transmitted Diseases, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1999, pp 1009-1029.

Feinfeld DA, Kaplan R, Dressler R, et al: Survival of human immunodeficiency virus-infected patients on maintenance dialysis. Clin Nephrol 1989;32:221-224.

Friedman-Kien AE, Laubenstein LJ, Rubinstein P, et al: Disseminated Kaposi's sarcoma in homosexual men. Ann Intern Med 1982;96:693-700.

Gentle DL, Stoller ML, Jarrett TW, et al: Protease inhibitor-induced urolithiasis. Urology 1997;50:508-511.

Gill PS, Espina BM, Maidgil T, et al: All-*trans* retinoic acid for the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: Results of a pilot phase II study. Leukemia 1994;8(Suppl 3):S26-S32.

Gill PS, Tulpule A, Espina BM, et al: Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol 1999;17:1876-1883.

Gill PS, Wernz J, Scadden DT, et al: Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol 1996.14:2353-2364.

Hasse AT: Lentiviruses: An overview. In Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds): Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, vol 2, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 1584-1590.

Havlir DV, Eastman S, Gamst A, et al: Nevirapine-resistant human immunodeficiency virus: Kinetics of replication and estimated prevalence in untreated patients. J Virol 1996;70:7894-7899.

Hermieu J, Prevot M, Ravery U, et al: Urolithiasis and the protease inhibitor indinavir. Eur Urol 1999;35:239-241.

Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al: Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature 1995;373:123-126.

Ho DD, Schooley R, Rota T, et al: HTLV-III in the semen and blood of a healthy homosexual man. Science 1984,226:451-453.

Holmberg SD: The estimated prevalence and incidence of HIV in 96 large U.S. metropolitan areas. (See Comments.) Am J Public Health 1996;86:642-654.

Holmberg SD, Curran JW: The Epidemiology of HIV Infection in Industrialized Countries. New York, McGraw-Hill, 1990.

Jessamine PG, Plummer FA., et al: Human immunodeficiency virus, genital ulcers and the male foreskin: Synergism in HIV-1 transmission. Scand J Infect Dis Suppl 1990;69:181-186.

Kaplan MS, Wechsler M, Berson MC, et al: Urologic manifestations of AIDS. Urology 1987;30:441-443.

Kelleher AD, Carr A, Zaundess J, et al: Alterations in the immune response of human immunodeficiency virus (HIV)-unfected subjects treated with an HIV-specific protease inhibitor, ritonavir. J Infect Dis 1996;173:321-329.

Kohan AD, Armenakas NA, Fracchia JA, et al: Indinavir urolithiasis: An emerging cause of renal colic in patients with human immunodeficiency virus. J Urol 1999;161:1765-1768.

Kreiss JK, Koech D, Plummer FA, et al: AIDS virus infection in Nairobi prostitutes. Spread of the epidemic to East Africa. N Engl J Med 1986;314:414-418.

Krieger JN, Coombs RW, Collier AC, et al: Fertility parameters in men infected with human immunodeficiency virus. J Infect Dis 1991a;164: 464-469.

Krieger JN, Coombs RW, Collier AC, et al: Recovery of human immunodeficiency virus type 1 from semen: Minimal impact of stage of infection and current antiviral chemotherapy. J Infect Dis 1991b 163:386-389.

Krieger JN, Coombs RW, Collier AC, et al: Seminal shedding of human immunodeficiency virus type 1 and human cytomegalovirus: Evidence for different immunological controls. J Infect Dis 1995;171:1018-1022.

Kwan DJ, Lowe FC: Genitourinary manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome. Urology 1995;45:13-27.

Leibovitch I, Goldwasser B: The spectrum of acquired immune deficiency syndrome-associated testicular disorders. Urology 1994;44: 818-824.

Leport C. Rousseau F, Perronne C, et al: Bacterial prostatitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. J Urol 1989;141: 334-336.

Lerner LB, Cendron M, Rous SN, et al: Nephrolithiasis from indinavir, a new human immunodeficiency virus drug. J Urol 1998;159:2074 discussion 2074-2075.

Liuzzi G, Chirianni A, Bagnarelli P, et al: A combination of nucleoside analogues and a protease inhibitor reduces HIV-1 RNA levels in semen: Implications for sexual transmission of HIV infection. Antiviral Ther 1999;4:95-99.

Mast ST, Woolwine JD, Gerberding JL, et al: Efficacy of gloves in reducing blood volumes transferred during simulated needlestick injury. J Infect Dis 1993;168:1589-1592.

Masur H: Management of opportunistic infections associated with HIV infection. In Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds): Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, vol 1, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 1280-1293.

McKay TC, Waters WB: Fournier's gangrene as the presenting sign of an undiagnosed human immunodeficiency virus infection. (See Comments.) J Urol 1994;152:1552-1554.

Moore PS, Chang Y: Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and those without HIV infection. N Engl J Med 1995; 332:1181-1185.

Moss AR: Predicting progression to AIDS. BMJ 1988;297:1067-1068.

Moss AR, Bachetti P: Natural history of HIV infection. AIDS 1989; 3:55-61.

Musey LK, Krieger JN, Hughes JP, et al: Early and persistent human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-specific T helper dysfunction in blood and lymph nodes following acute HIV-1 infection. J Infect Dis 1999;180:278-284.

Nadasdy T, Miller KW, Johnson LD, et al: Is cytomegalovirus associated with renal disease in AIDS patients? Mod Pathol 1992;5:277-282.

Pantaleo G, Cohen OJ, Shacker T, et al: Evolutionary pattern of human immunodeficiency virus (HIV) replication and distribution in lymph nodes following primary infection: Implications for antiviral therapy. Nat Med 1998;4:341-345.

Pardo V, Aldana M, Coltan RM, et al: Glomerular lesions in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1984;101:429-434.

Peterman TA, Stoneburner RL, Allen JR, et al: Risk of human immunodeficiency virus transmission from heterosexual adults with transfusion-associated infections. JAMA 1988;259:55-58.

Piot P: World AIDS Conference, Geneva, 1998.

Piot P, Merson MH: Global perspectives on HIV infection and AIDS. In Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds): Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, vol 1, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995.

Polk BF, Fox R. Brookmeyer R, et al: Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. N Engl J Med 1987;316:61-66.

Quinn TC: Unique Aspects of Human Immunodeficiency Virus and Related Viruses in Developing Countries. New York, McGraw-Hill Information Services, 1990.

Randazzo RF, Hulette CM, Gotlieb MS, Reiter J: Cytomegaloviral epididymitis in a patient with the acquired immune deficiency syndrome. J Urol 1986;136:1095-1097.

Rao TK, Filippone EJ, Nicastri AD, et al: Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1984;310:669-673.

Reiter WJ, Schon-Pernerstorfer H, Dorfinger K, et al: Frequency of urolithiasis in individuals seropositive for human immunodeficiency virus treated with indinavir is higher than previously assumed. J Urol 1999;161:1082-1084.

Rhame FS, Maki DG: The case for wider use of testing for HIV infection. N Engl J Med 1989;320:1248-1254.

Roca B, Cunat E, Simon E, et al: HIV infection presenting with Fournier's gangrene. Neth J Med 1998;53:168-171.

Saag M: Clinical spectrum of human immunodeficiency virus disease. In Devita V, Hellman S, Rosenberg S (eds): AIDS: Biology, Diagnosis, Treatment and Prevention. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 203-213.

Schacker T, Linle S, Connick E, et al: Rapid accumulation of HIV in lymphatic reservoirs during acute and early HIV infection: Implications for timing of antiretroviral therapy. J Infect Dis 2000;181:354-357.

Schleupner C: Detection of HIV-1 infection. In Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds): Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, vol 1, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 1253-1267.

Schmidt ME, Yalisove BL, Parenti DM, et al: Rapidly progressive penile ulcer: An unusual manifestation of Kaposi's sarcoma. J Am Acad Dermatol 1992;27:267-268.

Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al: A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1989;320:545-550.

Shevchuk M, de Silza M, Armenakas MA, et al: The male genital tract in AIDS. (Abstract 738.) J Urol 1989;141:354A.

Skolnick P, Kosloff B, Hirsch MS, et al: Bidirectional interactions between human immunodeficiency virus type 1 and cytomegalovirus. J Infect Dis 1988;157:508-513.

Solomon G, Brancato L, Winchester R, et al: An approach to the human immunodeficiency virus-positive patient with a spondyloarthropathic disease. Rheum Dis Clin North Am 1991;17:43-58.

Spach DH: Clinical management of HIV infection in primary health care. In Holmes KK, Sparling PF, Mardh PA, et al (eds): Sexually Transmitted Diseases, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1999, pp 995-100s.

Stamm W, Handsfield H, Rompalo AM, et al: The association between genital ulcer disease and acquisition of HIV infection in homosexual men. JAMA 1988;260:1429-1433.

Stanley SK, Fauci AS: Immunology of AIDS and HIV infection. In Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds): Mandell, Douglas and Bennett´s Principles and Practice of Infectious Diseases, vol 1, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 1203-1217.

Stelzer KJ, Griffin TW: A randomized prospective trial of radiation therapy for AIDS-associated Kaposi's sarcoma. (See Comments.) Int J Radiat Oncol Biol Physics 1993;27:1057-1061.

Stephenson J: New anti-HIV drugs and treatment strategies buoy AIDS researchers. JAMA 1996;275:579-580.

Swanstrom R, Wehbie R: The biology of HIV, SIV, and other lentiviruses. In Holmes KK, Sparling PF, Mardh PA, et al (eds): Sexually Transmitted Diseases, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1999, pp 215-229.

Swanz DA, Harrington P, Wilcox R, et al: Candidal epididymitis treated with ketoconazole. N Engl J Med 1994;319:1485.

Sweeney P: Minimum estimate of the number of living HIV-infected persons confidentially tested in the United States. (Abstract). In Program and Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, American Society for Microbiology, 1997.

Timmerman JM, Northfelt DW, Small EJ, et al: Malignant germ cell tumors in men infected with the human immunodeficiency virus: Natural history and results of therapy. J Clin Oncol 1995;13:1391-1397.

Trauzzi SJ, Kay CJ, Kaufman DG, Lowe FC: Management of prostatic abscess in patients with human immunodeficiency syndrome. Urology 1994;43:629-633.

Travers GR, Huybers M: Neurological complications in acquired immune deficiency syndrome. Axone 1987;8:107-111.

Tulpule A, Yung RC, Wernz J, et al: Phase II trial of liposomal daunorubicin in the treatment of AIDS-related pulmonary Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol 1998;16: 3369-3374.

Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, et al: Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. The Swiss HIV Cohort Study. AIDS 2000;14:117-121.

Volberding PA: AIDS-related malignancies. New York, McGraw-Hill, 1990.

Voldberding PA, Lagakos SW, Grimes JM, et al: The duration of zidovudine benefit in persons with asymptomatic HIV infection: Prolonged evaluation of protocol 019 of the AIDS Clinical Trials Group. JAMA 1994;272:437-442.

Walker BD, Chakrabarti S, Moss B, et al: HIV-specific cytotoxic T lymphocytes in seropositive individuals. Nature 1987;328:345-348.

Watkins BA, Klotman ME, Gallo RC: Human immunodeficiency viruses. In Mandell GL, Bennett J, Dolin R (eds): Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, vol 2, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995, pp 1590-1606.

Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al: Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. Nature 1995;373:117-122.

Wilkinson M, Carroll PR: Testicular carcinoma in patients positive and at risk for human immunodeficiency virus. J Urol 1990; 144:1157-1159.

Wilson WT, Frenkel E, Witch F, Sagalowsky AI: Testicular tumors in men with human immunodeficiency virus. J Urol 1992;147:1038-1040.

Zagury D, Bernard J, Leibowitch J, et al: HTLV-III in cells cultured from semen of two patients with AIDS. Science 1984;226:449-451.

19
ENFERMEDADES CUTÁNEAS DE LOS GENITALES EXTERNOS MASCULINOS

David J. Margolis

Afecciones papuloescamosas
- Psoriasis
- Liquen plano
- Liquen nítido
- Síndrome de Reiter
- Erupción fija por fármacos
- Dermatitis seborreica
- Liquen escleroso
- Otros trastornos

Dermatitis eccematosa o alérgica
- Eccema atópico
- Dermatitis de contacto
- Eritema multiforme
- Otras reacciones a fármacos

Afecciones vesiculoampollares
- Penfigoide ampollar
- Pénfigo vulgar
- Dermatitis herpetiforme
- Enfermedad de Hailey-Hailey

Úlceras
- Enfermedad inflamatoria intestinal y pioderma gangrenoso
- Dermatitis facticia
- Traumatismo inocente
- Enfermedad de Behçet
- Úlceras aftosas

Neoplasias
- Carcinoma espinocelular in situ
- Papulosis bowenoide
- Sarcoma de Kaposi
- Balanitis seudoepiteliomatosa, queratósica y micácea
- Melanoma
- Carcinoma de células basales
- Carcinoma verrugoso
- Enfermedad de Paget extramamaria
- Linfoma cutáneo de células T

Infecciones e infestaciones
- Infecciones
- Eritrasma
- Tricomicosis
- Banalopostitis
- Hidradenitis supurativa
- Foliculitis
- Forunculosis
- Erisipela, celulitis y gangrena de Fournier
- Ectima gangrenosa
- Intertrigo candidiásico
- Infección por dermatofitos
- Infestación

Trastornos benignos comunes específicos de los genitales masculinos
- Pápulas perladas del pene
- Angioqueratoma de Fordyce
- Quistes
- Melanosis peniana
- Linfangitis esclerosante
- Balanitis de Zoon
- Xerótica obliterante

Trastornos cutáneos benignos frecuentes
- Pólipos cutáneos
- Queratosis seborreica
- Dermatofibroma
- Neurofibroma
- Hemangioma capilar
- Linfangiectasia
- Malformación linfática superficial
- Acantosis nigricans
- Vitíligo
- Cambios pigmentarios posinflamatorios
- Lunar

La dermatología como disciplina clínica estudia todos los aspectos de la piel. En muchas afecciones dermatológicas los diagnósticos se basan por completo en la inspección visual y los antecedentes del paciente. A veces el diagnóstico requiere exámenes de laboratorio, conocimiento de la historia natural de la enfermedad, examen visual repetido e interrogatorio exhaustivo del paciente. **Son escasas las enfermedades cutáneas que comprometen únicamente la zona genital. Es importante examinar todas las superficies cutáneas cuando se diagnostican enfermedades dermatológicas**. En general, las enfermedades cutáneas tienden a presentar síntomas y signos similares independientemente de su localización.

Los dermatólogos intentan utilizar un lenguaje preciso cuando describen afecciones cutáneas. El síntoma subjetivo más común es el prurito (picazón), aunque muchos pacientes se quejan de dolor y ardor. El hallazgo visual más frecuente es el *eritema*, término utilizado para describir la coloración rojiza. La calidad y magnitud del eritema dependen del proceso patológico y del color de la piel del paciente. Las lesiones cutáneas también pueden ser pardas, negras, amarillas, azules y verdes. Los términos descriptivos comunes de las lesiones de la piel son: *mácula*, lesión plana menor de 0,5 cm; *parche* una lesión plana mayor de 0,5 cm; *pápula*, lesión elevada de 0,5 cm; *nódulo*, lesión papular más profunda; *placa*, lesión palpable mayor de 0,5 cm; *vesícula*, lesión palpable de contenido líquido menor de 0,5 cm; *pústula*, lesión palpable de contenido purulento; *bulla* o *flictena*, lesión de contenido líquido mayor de 0,5 cm; *erosión*, lesión producida por la pérdida de epidermis solamente; *úlcera*, lesión producida por la pérdida de la epidermis y por lo menos de la dermis superficial; *urticaria*, áreas circunscritas evanescentes de edema cutáneo; *escama*, exfoliación de las porciones superficiales de la piel; y *costra*, escama con suero, pus, sangre o bacterias desecados. Dada la naturaleza mucosa de la piel de los genitales, las lesiones papulares y maculares pueden presentarse como erosiones.

El diagnóstico dermatológico se complementa a menudo con exámenes de laboratorio. La biopsia de la piel se realiza como procedimiento ambulatorio utilizando instrumental para biopsias en sacabocados. El estudio histológico de estas muestras puede representar un recurso diagnóstico sumamente valioso. Otras técnicas útiles en el diagnóstico de las lesiones genitales son el preparado de KOH para micosis cutáneas como *Candida* y dermatofitos; y el preparado de Tzanck para infecciones virales cutáneas como molusco contagioso, varicela-zoster y herpes simple. Para una exposición más completa sobre la terminología y las técnicas dermatológicas, el lector debe consultar un texto general de dermatología.

La terapéutica dermatológica abarca compuestos sistémicos y de aplicación tópica. Los compuestos sistémicos utilizados con mayor frecuencia son antibióticos (como las penicilinas y las tetraciclinas), antifúngicos (como el ketoconazol y la griseofulvina), antipruriginosos (como la hidroxizina y la difenhidramina) y fármacos antiinflamatorios, como los glucocorticoides. Su uso debe ser guiado por el diagnóstico y la eficacia clínica del agente. Los dermatólogos utilizan los compuestos tópicos más a menudo que los agentes sistémicos, pero el manejo de los agentes tópicos suele ser dificultoso para los profesionales no dermatólogos.

Se dispone de agentes tópicos dentro de las clases de fármacos enumeradas anteriormente; otros compuestos tópicos pueden ser destructivos, como el nitrógeno líquido y el ácido tricloroacético. Los agentes tópicos se presentan en multiples vehículos como cremas, geles, lociones y ungüentos, y en diversas potencias. **La potencia está relacionada con el vehículo –los ungüentos son a menudo los más potentes– y con el componente esteroide, pero raramente con la proporción de compuesto que contiene el vehículo.** Siempre debe utilizarse el compuesto terapéuticamente eficaz de menor potencia. Todos los esteroides tópicos pueden producir atrofia cutánea permanente, en particular en la delgada y a menudo ocluida piel genital. La probabilidad de atrofia es menor si se utilizan compuestos esteroides débiles que productos más potentes. Es de buena práctica familiarizarse con algunos corticosteroides de diferente potencia. Es poco común que se requiera el empleo de esteroides tópicos de alta y máxima potencia para el tratamiento de lesiones genitales, y el profesional de salud debe extremar los cuidados cuando utiliza corticosteroides de esta clase, sobre todo en la zona genital. Para consultar las escalas de potencia de los corticosteroides, el lector debe remitirse a los libros de texto generales sobre dermatología y farmacología.

AFECCIONES PAPULOESCAMOSAS

Los trastornos papuloescamosos son afecciones escamosas que asientan sobre una base eritematosa. La base puede ser una pápula, una mácula, una placa o un parche (cuadro 19-1).

Psoriasis

La psoriasis (véase fig. 20-1) es una enfermedad común de distribución mundial que afecta por lo menos al 1% de la población de los Estados Unidos (Christophers y Sterry, 1993). Se trata de una hiperproliferación de la epidermis. La psoriasis comienza a menudo en la tercera década de la

Cuadro 19-1. *Diagnóstico diferencial de las lesiones papuloescamosas*

Psoriasis
Dermatitis seborreica
Infección por dermatofitos
Eritrasma
Sífilis secundaria
Pitiriasis rosada
Lupus discoide
Micosis fungoide
Liquen plano
Reacción fija por fármacos
Síndrome de Reiter
Pitiriasis versicolor
Enfermedad de Bowen
Enfermedad de Paget extramamaria

vida y es un trastorno crónico que perdura toda la vida (Farber y Nall, 1974; Hensler y Christophers, 1985). La etiología de la psoriasis es incierta y muy probablemente multifactorial. En la tercera parte de las personas afectadas existen antecedentes familiares de la enfermedad (Melski y Stern, 1981; Hensler y Christophers, 1985).

Las lesiones se presentan como placas rojizas o rosadas o parches cubiertos de escamas blancogrisáceas. Sin embargo, es posible que no haya escamas en los pliegues cutáneos y en las superficies húmedas y mucosas. El diagnóstico de psoriasis genital es facilitado en gran medida por la observación de placas escamosas rojas típicas con asiento en otra zona corporal. Las lesiones se advierten con mayor frecuencia en codos, rodillas, cuero cabelludo, ombligo, uñas y nalgas. Pueden ser pruriginosas y presentarse en diversas variedades morfológicas, como en placas, en gota, pustulosa, inversa y numular. Las superficies genitales más frecuentemente comprometidas son las estructuras con pelos y el perirrecto. También se encuentra psoriasis sobre el pene, donde es una dermatosis no infecciosa frecuente (Johnson, 1993). El compromiso genital no es común sin enfermedad extragenital.

Los pacientes con psoriasis genital pueden referir prurito y dolor en el sitio de la lesión. Sin embargo, es común que acudan a la consulta médica preocupados por padecer un proceso maligno o una enfermedad de transmisión sexual. Puede ser útil practicar una biopsia diagnóstica tanto para obtener confirmación clínica como para aportar tranquilidad al paciente (Weinrauch y Katz, 1986).

La psoriasis es una enfermedad crónica que perdura toda la vida y que presenta períodos de exacerbación y de remisión. Las lesiones genitales pueden mejorar con emolientes tópicos, pero a menudo requieren esteroides tópicos de baja potencia, que sobre la piel genital deben utilizarse en forma continua por un período máximo de 2 semanas. El uso prolongado de esteroides tópicos sobre piel fina y ocluida (p. ej., por pliegues cutáneos) puede ocasionar atrofia, formación de estrías, proliferación de micosis y una reacción cutánea de dependencia. Otros tratamientos tópicos con buenos resultados son antralina, calcipotrieno, retinoides y brea. Muchos de estos tratamientos resultan muy irritantes para la piel genital. Los pacientes que presentan enfermedad severa extendida a todo el cuerpo pueden requerir tratamiento sistémico con metotrexato, etretinato, psoraleno, rayos ultravioletas B o ciclosporina (Greaves y Weinstein, 1995). Estos tratamientos rara vez son necesarios para la enfermedad local.

Liquen plano

El líquen plano (véase fig. 20-2) es una enfermedad inflamatoria pruriginosa de la piel. Se produce en las mucosas y las superficies que contienen un estrato córneo maduro. Se observa en el tronco, las superficies flexoras de los miembros, la mucosa bucal y el glande peniano. No se conoce la frecuencia real de esta enfermedad. Puede estar asociada a infección por hepatitis C.

La lesión característica consiste en una pápula poligonal violácea de bordes aplanados. En general, los pacientes presentan lesiones múltiples que miden entre 2 y 5 mm de diámetro y que pueden coalescer para formar lesiones más extensas o de tipo anular. También pueden observarse configuraciones lineales, que parecen responder a traumatismos. Las lesiones del glande peniano pueden ser anulares, pero tienden a ser solitarias y escasas. Las lesiones de liquen plano son propensas a ulcerarse, en especial cuando asientan sobre superficies maceradas y mucosas.

El proceso patológico es el resultado de la interacción de las células T en la piel (Morhenn, 1986; Oliver y Winkelmann, 1993). Se pueden producir variantes de liquen plano, denominadas a menudo *reacciones liquenoides*, como respuesta a sustancias ingeridas. El diagnóstico de liquen plano cutáneo se basa habitualmente en la observación clínica, a menos que las lesiones estén ulceradas, caso en el cual a menudo se precisa la confirmación histopatológica. El diagnóstico diferencial del liquen plano abarca la sífilis secundaria, la enfermedad de Bowen, la psoriasis, la balanitis de Zoon y el carcinoma espinocelular. Las posibilidades diagnósticas enumeradas deben ser excluidas sobre bases clínicas o por evaluación serológica o histológica.

Es característico que el liquen plano se resuelva en forma espontánea. Las lesiones asintomáticas no requieren tratamiento. Los pacientes necesitan contención y apoyo emocional dada la naturaleza benigna y no infecciosa de este padecimiento. Los esteroides tópicos brindan alivio sintomático. Los agentes inmunosupresores, incluidos los corticosteroides, alivian los síntomas con éxito (Jemec y Baadsgaard, 1993; Oliver y Winkelmann, 1993) y pueden ser necesarios para el tratamiento del liquen plano oral severo, aunque probablemente no afecten el curso de la enfermedad.

Liquen nítido

El líquen nítido es una enfermedad inflamatoria crónica poco frecuente. Se caracteriza por la presencia de pápulas muy pequeñas, de bordes planos, y de color rojo a rosado o amarillo-rojizo. Las lesiones se observan con mayor frecuencia en el pene, abdomen inferior y brazos. Pueden parecer foliculares, pero no lo son, y se producen en sitios de traumatismo local. En raras ocasiones, y al igual que sucede con el liquen plano, coalescen y forman lesiones más extensas.

La causa del líquen nítido es desconocida. Algunos autores consideran que puede tratarse de una variante de líquen plano (Waisman, 1971; Aram, 1988). Tiene características histológicas distintivas. En la dermis superficial, un infiltrado denso de linfocitos, histiocitos y melanófagos constituyen una estructura circular cubierta de epidermis adelgazada que conforma una cubierta con aspecto de garra.

Estas lesiones remiten por lo general espontáneamente. Es importante tranquilizar al paciente en el sentido de que no padece una enfermedad transmisible. Por otra parte, la intervención farmacológica rara vez es necesaria. Se han intentado tratamientos con corticosteroides, psoraleno, rayos ultravioletas A y etretinato, seguidos de resultados variables (Randle y Sander, 1986; Aram, 1988).

Síndrome de Reiter

El síndrome de Reiter (véase fig. 20-3) es una enfermedad sistémica que compromete diversos tejidos blandos y sólidos. La enfermedad es mucho más frecuente en hombres que en mujeres (Tuncer y col., 1992). Se asocia con una uretritis previa por *Neisseria* o *Chlamydia*, o con una enteritis por *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Neisseria* o especies de *Ureaplasma* (Lahesmaa y col., 1991; Rahman y col., 1992). Es más frecuente en los portadores de una infección por HIV. Esta enfermedad se presenta como una tríada que consiste en artritis por lo menos de un mes de evolución asociada a uretritis y cervicitis, o enteritis y conjuntivitis. Puede haber también iritis.

Las manifestaciones cutáneas son similares a las de la psoriasis en placa y pustulosa. Los pacientes con síndrome de Reiter tienen más comúnmente el antígeno leucocitario humano (HLA) B27 que los pacientes con psoriasis. Las lesiones se presentan por lo general sobre el glande del pene (balanitis circinada), son circinadas y están erosionadas. Pueden producirse lesiones similares en otras mucosas. Es posible la aparición de lesiones hiperqueratósicas en manos y pies (queratoderma blenorrágico). El examen histológico de las lesiones cutáneas no permite establecer en forma fehaciente el diagnóstico diferencial entre este cuadro y la psoriasis. Las lesiones genitales son a menudo autolimitadas y pueden responder a los corticosteroides tópicos. También se han utilizado agentes sistémicos como el metotrexato, la ciclosporina y los corticosteroides.

Erupción fija por fármacos

La erupción fija por fármacos (véase fig. 20-4) se produce como reacción a medicaciones orales utilizadas en forma intermitente y asienta con frecuencia en la mucosa genital. Cuando el individuo es expuesto nuevamente a este agente, la lesión recurre en la misma localización. Los fármacos que con mayor probabilidad ocasionan esta reacción son los anticonceptivos orales, barbitúricos, fenolftaleína, tetraciclinas, salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos (Thankappan y Zachariah, 1991).

Las erupciones fijas por fármacos que se localizan en los genitales consisten por lo general en placas inflamatorias bien delimitadas, solitarias, que al igual que otras lesiones genitales pueden sufrir erosión. Las lesiones se localizan con mayor frecuencia sobre el cuerpo y el glande del pene y pueden ser dolorosas. Debido a su localización y a su naturaleza erosiva y recurrente, se interpretan a menudo como herpéticas. Es común la hiperpigmentación posinflamatoria en las lesiones recurrentes. Las lesiones erosivas curan por lo general cuando se interrumpe la administración del agente agresor.

Dermatitis seborreica

La dermatitis seborreica es una afección dermatológica muy común. Es la causa de descamación del cuero cabelludo o caspa. Se localiza habitualmente en el cuero cabelludo, cejas, pliegues nasolabiales, orejas y tórax, pero puede también aparecer en el ano, pene y zona pilosa del pubis. Es una afección que dura toda la vida, con períodos de exacerbación y remisión (Webster, 1991). En huéspedes inmunocomprometidos puede afectar toda la superficie de la piel.

Las lesiones asientan generalmente sobre superficies pilosas y muestran una base eritematosa y a menudo una costra amarillenta sebácea. Pueden ser pruriginosas y a veces es difícil diferenciarlas de la psoriasis. La evaluación de las localizaciones extragenitales es muy útil para establecer este diagnóstico diferencial. La biopsia de la piel puede ser necesaria para distinguirla de otras afecciones papuloescamosas. Sin embargo, el examen histopatológico no es patognomónico. Aunque se ha implicado al *Pityrosporon orbiculare* como microorganismo causal de la dermatitis seborreica, la verdadera etiología de esta enfermedad se desconoce.

El tratamiento de la dermatitis seborreica consiste en el lavado frecuente con champú de las zonas pilosas comprometidas. Los champúes deben utilizarse siguiendo las recomendaciones de los laboratorios. Se pueden utilizar champúes "anticaspa" que contengan cinc, ácido salicílico, sulfuro de selenio, brea y ketoconazol. La frecuencia de los lavados puede reducirse una vez que el área afectada no tenga escamas. También pueden ser de utilidad los antifúngicos tópicos y los esteroides tópicos de baja potencia, pero estos últimos deben ser utilizados con suma precaución. Se trata de una enfermedad que dura toda la vida, y el uso prolongado de esteroides tópicos sobre la piel del área genital puede producir atrofia cutánea local y dependencia cutánea.

Liquen escleroso

El liquen escleroso (véase fig. 20-5), también denominado liquen escleroso y atrófico, es una dermatitis crónica. Se localiza por lo general en la piel del área genital y parece ser más frecuente en mujeres que en hombres. En los hombres, las etapas tardías de esta afección se denominan balanitis xerótica obliterante. La enfermedad afecta habitualmente a hombres mayores de 60 años (Ledwig y Weigand, 1989). Sin embargo, un estudio histopatológico llevado a cabo en niños prepúberes que requerían circuncisión mostró que del 4 al 14% de las muestras presentaban liquen escleroso (Chalmers y col., 1984; Wright, 1994). La causa de este trastorno no es bien conocida; un estudio llevado a cabo en 1994 sugirió una alteración en la regulación de la interleucina 1 (Clay y col., 1994). En pacientes con liquen escleroso hay una prevalencia desusadamente alta de enfermedades autoinmunes.

El liquen escleroso puede ser asintomático, pero a menudo produce prurito intenso y ardor. Los varones pueden experimentar dolor durante la micción o la erección. Las lesiones consisten en máculas o placas bien circunscritas de color blanco perlado. Puede existir descamación hiperqueratósica. La epidermis es a menudo atrófica, con tendencia a resquebrajarse al ser examinada y a sufrir lesiones que pueden evolucionar a la ulceración. Las lesiones asientan con mayor frecuencia sobre la piel húmeda del prepucio, y en las mujeres en la vulva y el área perianal. A medida que la enfermedad se torna crónica, la dermis se vuelve esclerótica y se producen cicatrices atróficas. Mientras el proceso se mantiene en actividad puede

producir destrucción y contracción del prepucio, clítoris y vulva. La enfermedad puede afectar otras regiones del cuerpo. Las localizaciones extragenitales más frecuentes del liquen escleroso son el tronco, el extremo proximal de los miembros superiores, la parte anterior del tórax y el abdomen. Algunos investigadores han informado la presencia de carcinoma espinocelular sobre áreas de liquen escleroso.

El diagnóstico del liquen escleroso genital se realiza a menudo sobre bases clínicas. La confirmación histopatológica puede ser de utilidad. Los hallazgos histopatológicos son: vacuolización de la capa celular basal, atrofia epidérmica, edema de la dermis, homogeneización del colágeno en la dermis papilar, infiltrado perivascular focal de la dermis y obturación de los orificios de salida de las estructuras foliculares y apocrinas. El diagnóstico diferencial abarca al vitiligo, la hipopigmentación posinflamatoria y el tejido cicatrizal.

El tratamiento en la mayoría de los varones consiste en la circuncisión. En el pasado el tratamiento médico de esta afección daba escasos resultados. Los tratamientos tópicos consistían en estrógeno, progesterona, testosterona, agentes antimicrobianos y antifúngicos y petrolato. En ensayos controlados, se demostró que gran parte de esos productos no eran más efectivos que el placebo (Sideri y col., 1994). Los esteroides tópicos de alta potencia, no recomendados normalmente para esta zona corporal, resultaron ser muy efectivos para el tratamiento de la afección en las mujeres (Dalziel y Wojnarowska, 1993). Los esteroides tópicos no solo alivian los síntomas, sino que también pueden revertir el proceso patológico. La eficacia de estos agentes no ha sido totalmente confirmada en varones (Wright, 1994).

Otros trastornos

El lupus eritematoso y la sífilis secundaria también pueden presentarse bajo la forma de lesiones papuloescamosas. Ambos procesos afectan también zonas extragenitales de la piel. La sífilis es tratada en otro capítulo. El lupus eritematoso es una enfermedad autoinmune que puede presentar manifestaciones cutáneas proteiformes, con compromiso sistémico o sin éste. El lupus eritematoso discoide, que cursa sin compromiso sistémico, puede tomar la forma de máculas eritematosas descamativas. La resolución de estas máculas deja con frecuencia cicatrices atróficas y despigmentadas. El examen histológico con tinción estándar e inmunofluorescente puede ser útil para establecer el diagnóstico correcto. El tratamiento depende de la severidad del cuadro y puede llegar a requerir la administración intralesional o sistémica de glucocorticoides y antipalúdicos.

DERMATITIS ECCEMATOSA O ALÉRGICA

La dermatitis eccematosa o alérgica describe un cuadro que consiste en erupciones habitualmente limitadas a la capa externa de la piel. La piel se observa enrojecida y con secreción, y a menudo presenta costras (cuadro 19-2). En esta sección se describen también otros procesos mediados por mecanismos alérgicos.

Cuadro 19-2. *Diagnóstico diferencial de las dermatitis eccematosas*

Eccema
Dermatitis alérgica
Dermatitis seborreica
Intertrigo
Dermatitis de contacto
Dermatitis irritativa
Balanopostitis
Balanitis de Zoon
Afecciones asociadas con candidiasis
Impétigo
Herpes simple
Herpes zoster
Reacciones a fármacos

Eccema atópico

El término *eccema* designa un grupo de enfermedades cutáneas que dan lugar a una lesión epidérmica o son ocasionadas por ésta. El daño epidérmico causa eritema, descamación y secreción con formación de costras amarillentas. Estos procesos comprenden la dermatitis atópica, el eccema numular, la neurodermatitis y las dermatitis inespecíficas. En la bibliografía ginecológica, el término habitualmente utilizado para este grupo de enfermedades es el de *hiperplasia de células escamosas* o *distrofia hiperplásica*. **Lamentablemente, muchas de esas denominaciones se aplican a enfermedades que obedecen a causas diferentes, pero debido a la similitud de los signos y síntomas, son frecuentemente utilizadas en forma indistinta.** Ninguna de estas enfermedades se limita al área genital.

Los pacientes consultan por prurito, que habitualmente precede a los signos dermatológicos. El prurito puede ser severo y por lo general es más intenso por la noche o cuando el paciente intenta relajarse, y el rascado puede producirse sin que exista conciencia de ello. Los pacientes suelen advertir una exacerbación del prurito durante los períodos de estrés o en relación con cambios estacionales o alergenos. La dermatitis atópica se asocia frecuentemente con alergias estacionales, asma y antecedentes familiares de estas enfermedades. Se registran antecedentes de remisiones y exacerbaciones.

Clínicamente, se puede comprobar el espectro completo de excoriación, edema localizado, eritema leve y descamación. A medida que el proceso evoluciona a la cronicidad, los signos dermatológicos se hacen más pronunciados, la piel se torna más espesa (liquenificación) (véase fig. 20-6) y hay modificaciones pigmentarias. La mayoría de las lesiones no tiene un borde neto, como se ve en las enfermedades papuloescamosas. El escroto es el sitio más frecuente de excoriación en los genitales masculinos. Puede haber compromiso del recto y por lo general coexiste compromiso extragenital.

La causa del eccema es desconocida. Se adjudicó una base inmunológica y genética a la dermatitis atópica. En los casos de enfermedad severa, en la mayoría de los casos se registran antecedentes personales o familiares de enfermedades alérgicas, como alergia estacional y asma (Hunter y Herd, 1994). Además, estos pacientes tienen a

menudo títulos elevados de inmunoglobulina E circulante (IgE) y trastornos en la inmunidad mediada por células (Cooper, 1994; Hunter y Herd, 1994). Sin embargo, el aumento en los niveles de IgE sérica no es específico de los portadores de dermatitis atópica.

Los tratamientos efectivos eliminan la necesidad de rascado (Przybilla y col., 1994). El tratamiento rara vez tiene éxito si no se la suprime. Asimismo, debe alejarse del entorno del paciente cualquier factor de exacerbación potencial, como alergenos o irritantes (Morren, 1994). Se ha de evitar el uso de vestimentas de estas características o ceñidas al cuerpo. La piel afectada debe ser tratada con suavidad. Esto se logra con baños poco frecuentes de agua templada, jabón humectante no perfumado y un mínimo de fricción durante el proceso de limpieza y secado. Después de secar con suavidad debe aplicarse un humectante suave. Las áreas con infección superficial pueden mejorar con fomentos tópicos. Tras la aplicación del fomento, es recomendable utilizar un humectante suave tópico; una vez que la infección superficial se ha resuelto, debe suspenderse el fomento. A menudo es necesario el empleo de esteroides tópicos para disminuir el prurito. En este caso se deben usar por períodos breves y bajo supervisión médica. Es recomendable utilizar el agente tópico que sea efectivo en la menor concentración posible, y prácticamente nunca están indicados esteroides tópicos muy potentes. El uso prolongado de esteroides tópicos sobre la piel genital puede ocasionar cambios pigmentarios, atrofia de las estructuras cutáneas y un síndrome similar al de dependencia.

Pueden ser necesarios agentes sistémicos, como antihistamínicos y antidepresivos tricíclicos. Los antidepresivos son probablemente efectivos por sus propiedades antihistamínicas, pero el prurito crónico también puede constituir una manifestación de depresión (Van Moffaert, 1992). Además, estos agentes orales pueden ser efectivos a causa de sus propiedades sedantes. Cuando el cuadro es severo y extenso, se indican ocasionalmente esteroides sistémicos.

Dermatitis de contacto

La dermatitis de contacto es la respuesta de la piel a un agente aplicado externamente. Las reacciones pueden ser secundarias a un irritante o a un alergeno, y la diferenciación clínica entre estas dos causas es a veces difícil de establecer. La reacción cutánea a la irritación o a la alergia produce inflamación localizada, con formación de escamas y costras (Mozzanica, 1992). Las reacciones más severas pueden ocasionar ampollas y necrosis tisular. A menudo las áreas comprometidas son pruriginosas y también pueden provocar una sensación urente o pungente.

La dermatitis irritativa se produce casi en seguida después de la exposición al agente agresor, que lesiona directamente los tejidos cutáneos. Es un problema frecuente en la industria cuando se requiere el uso habitual de solventes, ácidos y álcalis. Se pueden producir heridas severas de espesor total. Las sustancias irritantes que comúnmente entran en contacto con el área genital son los jabones y otros productos de limpieza, los espermicidas y lubricantes, los perfumes, las secreciones urogenitales y la materia fecal. La intensidad de la respuesta puede ser modificada por la oclusión, la fricción y el rascado. El aspecto más importante del tratamiento es asegurar que el agente agresor sea alejado del contacto con la piel. La piel con irritación leve a moderada debe ser tratada con suavidad. Puede ser útil el uso prudente de esteroides tópicos de baja potencia. Las reacciones severas pueden requerir desbridamiento e injertos.

La dermatitis alérgica se origina en una respuesta mediada inmunológicamente a la aplicación tópica del alergeno. Es una respuesta de hipersensibilidad retardada tipo IV. Por ende, puede aparecer varios días después de la exposición. Los hallazgos clínicos varían de acuerdo con la intensidad de la respuesta inmune, que depende a su vez del sitio cutáneo de aplicación del alergeno, del alergeno mismo, del sistema inmune del huésped y de los antecedentes de sensibilización de éste. La dematitis por *toxicodendron* (veneno de la hiedra) es el prototipo de la reacción de contacto severa. La dermatitis por contacto con metal (níquel) es el ejemplo de una respuesta alérgica crónica y más moderada. Los agentes sensibilizantes que habitualmente se aplican sobre la piel genital son artículos de limpieza y desinfectantes, lubricantes y emolientes, espermicidas y otros ungüentos tópicos, perfumes y fragancias, látex y otros tipos de resinas, prendas de vestir, colorantes y metales (níquel) (Le Sellin y col., 1991).

Es esencial suprimir el contacto con el agente agresor. Sin embargo, puede resultar difícil identificarlo. A veces se detectan algunas señales en otras partes del cuerpo (p. ej., dermatitis por una metálica hebilla de cinturón, una cremallera o la malla de un reloj). A menudo son útiles las pruebas que se realizan con parches de antígenos comunes sobre piel no afectada. Los corticosteroides tópicos y los emolientes pueden aportar alivio sintomático, pero el profesional tratante debe asegurarse de que el agente tópico elegido no constituya un alergeno. Los antihistamínicos orales también pueden brindar alivio sintomático. Los casos de dermatitis de contacto alérgica severa pueden requerir agentes inmunosupresores, como corticosteroides orales.

Eritema multiforme

El eritema multiforme (véase fig. 20-7) es una enfermedad dermatológica generalizada (Raviglione y col., 1990; Roujeau, 1994; Roujeau y Stern, 1994). El mejor enfoque es considerar el proceso en sus variantes mayor y menor. La variante menor está constituida por lesiones escarapeloides de 1 a 2 cm. Puede haber compromiso de todas las superficies cutáneas. La variante mayor, también denominada síndrome de Stevens-Johnson, se presenta con lesiones escarapeloides, ampollas y compromiso de las mucosas. Otra enfermedad que se incluye con frecuencia en esta clasificación es la necrólisis epidérmica tóxica. Ésta se manifiesta por el desprendimiento de la epidermis (superficies mucosas y no mucosas). A menudo hay presencia de ampollas. Todas estas reacciones son ocasionadas con mayor frecuencia por sustancias ingeridas, como antibióticos y anticonvulsivantes (Roujeau, 1994; Roujeau y Stern, 1994). Sin embargo, el eritema

multiforme puede ser ocasionado por infecciones (herpes simple) y fluctuaciones hormonales, especialmente cuando es recurrente.

Para que el tratamiento sea efectivo, el agente causal debe ser eliminado en forma inmediata. La piel esfacelada se debe tratar con sumo cuidado, y a menudo se requiere la experiencia propia de una unidad de quemados. La inmunosupresión sistémica es controversial.

Otras reacciones a fármacos

Las reacciones cutáneas a fármacos son muy frecuentes. En la mayoría de los casos se desconoce el mecanismo que las ocasiona. Las reacciones a fármacos pueden producir casi cualquier forma de reacción cutánea en cualquier parte del cuerpo. Habitualmente no se limitan al área genital, con excepción de algunos casos poco frecuentes de reacciones fijas a fármacos. Los lectores interesados en una revisión más amplia de este tema deben consultar un texto de dermatología.

AFECCIONES VESICULOAMPOLLARES

Las enfermedades vesiculoampollares son poco comunes. En la piel genital, las ampollas suelen ser evanescentes y producen erosiones posteriores (cuadro 19-3).

Penfigoide ampollar

El penfigoide ampollar es una erupción vesiculosa mediada inmunológicamente. Es más frecuente en personas mayores de 60 años. Por motivos desconocidos, se produce un autoanticuerpo IgG contra una proteína de 230 kD de la lámina lúcida. El antígeno se denomina *antígeno penfigoide ampollar* y es importante en el anclaje de las células basales epidérmicas a la membrana basal. Típicamente, los pacientes presentan ampollas grandes y tensas en diferentes localizaciones cutáneas. Puede haber compromiso de las mucosas. El diagnóstico se facilita con el examen histológico, que debe efectuarse con la coloración habitual o inmunofluorescente (Korman, 1993). El tratamiento consiste por lo general en terapéutica inmunosupresora sistémica con corticosteroides orales, ciclofosfamida, azatioprina y mofetilmicofenolato.

Cuadro 19-3. *Diagnóstico diferencial de las lesiones erosivas*

Penfigoide ampollar
Pénfigo vulgar
Pénfigo foliáceo
Balanitis de Zoon
Síndrome de Behçet
Dermatitis de contacto
Dermatitis herpetiforme
Porfiria cutánea tardía
Herpes zoster
Herpes simple
Linfangioma circunscrito
Impétigo
Erupción fija por fármacos
Dermatitis facticia
Traumatismo inocente
Pénfigo familiar benigno

Pénfigo vulgar

El pénfigo vulgar es una erupción ampollar mediada inmunológicamente producida por un autoanticuerpo IgG dirigido contra la superficie celular de los queratinocitos (Stanley, 1990). La enfermedad puede afectar todos los grupos etarios, pero es más frecuente después de la quinta década de vida. Se producen ampollas fláccidas en múltiples localizaciones corporales, incluso las mucosas. El diagnóstico se facilita con el examen histológico, que debe incluir la tinción habitual y la inmunofluorescente. Los inmunosupresores, en la forma ya descrita, son la base del tratamiento.

Dermatitis herpetiforme

La dermatitis herpetiforme es una erupción ampollar mediada inmunológicamente por autoanticuerpos de tipo IgA contra la membrana basal. La lesión es una pápula o vesícula sumamente dolorosa, urente y pruriginosa (Smith y Zone, 1993). Las lesiones son más frecuentes en codos, rodillas, nalgas, hombros y región sacra. La mayoría de los pacientes padece una enteropatía asociada con sensibilidad al gluten. La evaluación histológica debe incluir coloraciones de rutina e inmunofluorescente. La mayoría de los pacientes responde al tratamiento con dapsona. Una dieta carente de gluten también puede ser beneficiosa.

Enfermedad de Hailey-Hailey

La enfermedad de Hailey-Hailey, o pénfigo familiar benigno, es una erupción vesicular autosómica dominante (Langenberg y col., 1992). Es más común en áreas intertriginosas. Las vesículas son pequeñas, se producen por la pérdida de adhesión de los queratinocitos y sufren rápida esfacelación por fricción. Las lesiones se sobreinfectan con bacterias y hongos. Después de la sobreinfección, las áreas denudadas forman costras. La causa de esta enfermedad es desconocida, pero empeora con la maceración, la fricción local y la sobreinfección bacteriana. El examen histológico puede ayudar a diferenciarla del impétigo, el pénfigo, el intertrigo y la enfermedad de Darier. Las opciones terapéuticas son la resección local de los tejidos comprometidos con colocación de injertos o curación por segunda, antibióticos y agentes desecantes tópicos y corticosteroides sistémicos.

ÚLCERAS

Las úlceras son lesiones que se extienden hasta la dermis. Las úlceras cutáneas del área genital se asocian habitualmente con enfermedades de transmisión sexual (véase cuadro 19-4).

Cuadro 19-4. *Diagnóstico diferencial de las úlceras*

Sífilis
Chancroide
Herpes simple
Enfermedad de Crohn
Úlcera aftosa
Enfermedad de Behçet
Granuloma inguinal
Linfogranuloma venéreo
Dermatitis facticia
Granulomatosis de Wegener
Vasculitis leucocitoclástica
Pioderma gangrenoso

Enfermedad inflamatoria intestinal y pioderma gangrenoso

La enfermedad inflamatoria intestinal, o enfermedad de Crohn, puede afectar el recto y los genitales. La manifestación más frecuente consiste en una fístula que se extiende directamente desde el intestino al área perirrectal. En el momento de la presentación el paciente por lo general ya tiene conciencia de padecer una enfermedad intestinal. El tratamiento se centra en el cuidado de la herida y de la enfermedad intestinal. Sin embargo, la enfermedad de Crohn también puede presentarse bajo una forma no contigua "metastásica" en diversas localizaciones cutáneas del cuerpo, incluso los genitales. Esas lesiones granulomatosas pueden consistir en nódulos dolorosos, abscesos y úlceras. En ocasiones es difícil diferenciar ese proceso patológico del pioderma gangrenoso (véase fig. 20-8).

El pioderma gangrenoso es una enfermedad crónica, dolorosa, ulcerativa, que se asocia frecuentemente con la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa o la enfermedad vascular del colágeno. Puede aparecer en ausencia de enfermedad asociada. Las lesiones tienden a localizarse en las extremidades inferiores, pero se las ha observado en casi cualquier localización corporal (Bigler y col., 1995). Aparecen a menudo en el sitio de un traumatismo. Son muy exudativas y con un borde violáceo. Pueden presentarse como nódulos o ampollas de color púrpura. El tratamiento se basa en el cuidado meticuloso de la herida (es decir, limpieza suave, cura húmeda) y a menudo en inmunosupresión con corticosteroides o con ciclosporina.

Dermatitis facticia

Los genitales pueden ser asiento de lesiones no decorativas destructivas autoinducidas. Reciben la denominación de *dermatitis facticia* o *dermatitis artefacta.* La mayoría de las personas que se producen estas lesiones lo hacen sin conciencia cabal de satisfacer una necesidad psicológica (Koblenzer, 1987). Las lesiones tienen por lo general el aspecto de excoriaciones, pápulas, úlceras o erosiones. En un contexto clínico apropiado, cualquier lesión perfectamente lineal o que conforme un patrón no compatible con la anatomía de la piel o de los genitales podría ser autoinducida. El diagnóstico se establece una vez que se han excluido todas las demás probabilidades diagnósticas. El tratamiento debe explorar la razón psicológica que condujo a la lesión e incluir el cuidado dermatológico pertinente.

Traumatismo inocente

Los genitales son a menudo asiento de traumatismos inocentes. Estas lesiones pueden ser secundarias a prácticas sexuales (p. ej., mordidas o inserción subcutánea de cuerpos extraños), ornamentales (p. ej., tatuajes, piercing) o técnicas de higiene infrecuentes (p. ej. limpieza con agentes cáusticos). Es fundamental recabar una historia clínica minuciosa. El tratamiento depende del tipo de lesión.

Enfermedad de Behçet

La enfermedad de Behçet es un síndrome de causa desconocida caracterizado por úlceras bucales y genitales, uveítis y lesiones cutáneas. Los pacientes pueden padecer de aneurismas, artritis, tromboflebitis y trastornos gastrointestinales, neurológicos y psiquiátricos. Se han publicado criterios internacionales para este síndrome (O'Neill y col., 1994). La ulceración de la cavidad bucal es el criterio primario en su identificación. La ulceración genital es uno de los cuatro criterios secundarios requeridos para el diagnóstico. Hay variaciones geográficas en la severidad de esta afección, con grados diferentes de compromiso en habitantes de Europa Oriental y Asia con respecto a los de Norteamérica y Europa Occidental (O'Duffy, 1990, 1994).

Las lesiones genitales se producen en la mayoría de las personas que portan este síndrome (Jorizzo y col., 1995). Las lesiones son dolorosas y no siempre cursan en forma concomitante con las lesiones bucales o los restantes signos menores de la enfermedad. Las lesiones pueden ser descritas como herpetiformes, como mayores (>1 cm) o como menores (O'Duffy, 1994). Antes de efectuar el diagnóstico deben extremarse los recaudos para descartar otras causas de ulceración genital, como úlceras aftosas (Schreiner y Jorizzo, 1987), sífilis, herpes simple y chancroide. Las lesiones genitales se asemejan a las aftas porque tienden a ser superficiales y de conformación circular u oval. Asimismo, suelen tener más de 1 cm de diámetro (mayores) y ser más grandes que las lesiones bucales. El aspecto histopatológico es a menudo inespecífico, pero pueden observarse cambios inflamatorios con aparición de infiltrados perifoliculares o perivasculares leucocitoclásticos o linfocíticos, o bien una verdadera vasculitis (Jorizzo y col., 1995). La epididimitis también es frecuente (Cetinel y col., 1998).

El tratamiento de las lesiones genitales de la enfermedad de Behçet es local y sistémico. Los cuidados locales consisten en curaciones que retengan la humedad, inyecciones intralesionales de corticoides y anestésicos tópicos. También puede ser necesaria la administración sistémica de corticoides, azatioprina, ciclofosfamida, colchicina, metotrexato, ciclosporina, FK-506, hidroxicloroquina (Plaquenil) o talidomida (Gardner-Medwin y col., 1994; O'Duffy, 1994; Sajjadi y col., 1994).

Úlceras aftosas

Las úlceras aftosas son erosiones pequeñas, frecuentemente dolorosas, que asientan por lo general en la mucosa bucal. Las lesiones pueden localizarse ocasionalmente en el pene y el escroto. La presencia de lesiones en la cavidad bucal y en los genitales puede representar una forma frustra del síndrome de Behçet (Jorizzo y col., 1985). Se descartarán todas las demás causas de úlceras genitales antes de establecer el diagnóstico. No existe un tratamiento satisfactorio para curar la enfermedad. Las úlceras abiertas se resuelven a menudo sin tratamiento alguno. La aplicación de ungüentos tópicos (como suspensión de magnesio o lidocaína viscosa) con oclusión de las lesiones puede aliviar el dolor y acelerar la curación. La pasta oral Amlexanox® ha sido utilizada con cierto éxito. También se intentó el empleo de dapsona, colchicina y talidomida en pacientes con lesiones bucales severas recurrentes.

NEOPLASIAS

Carcinoma espinocelular in situ

El carcinoma espinocelular in situ (véase fig. 20-10) recibe también la denominación de enfermedad de Bowen y eritroplasia de Queyrat. Estas lesiones consisten en placas eritematosas de demarcación neta. Las lesiones de la piel queratinizada (enfermedad de Bowen) contienen a menudo escamas, no así las lesiones de las superficies mucosas (eritroplasia de Queyrat). La etiología de esta enfermedad no es perfectamente conocida, y en su génesis se ha implicado a factores como la exposición solar, la exposición al arsénico y a otros carcinógenos, así como el antecedente de infección por papilomavirus (Richert y col., 1977; Ikenberg y col., 1983). Como lo indica su nombre, el clon maligno de queratinocitos se limita totalmente a la epidermis. La lesión puede ser difícil de diferenciar de las lesiones papuloescamosas benignas.

Clínicamente, pueden transcurrir muchos meses e incluso años antes de que estas lesiones lleven a la consulta médica. Las lesiones pueden ser pruriginosas y dolorosas. A menudo son solitarias y crecen lentamente hasta alcanzar un tamaño de 1 a 10 cm.

En última instancia, el diagnóstico se basará en el examen histológico del tejido. Puede ser necesario realizar varias biopsias para confirmar el diagnóstico y demostrar la falta de invasión dérmica. Las lesiones invasivas que asientan sobre las superficies mucosas muestran mayor tendencia a producir metástasis que las lesiones localizadas en otras superficies cutáneas.

El tratamiento del carcinoma espinocelular in situ consiste en la eliminación del tejido patológico. Los métodos para lograrlo son la crioterapia, los agentes abrasivos, la destrucción por láser y la resección quirúrgica (Gerber, 1994). Debido al riesgo de metástasis que se asocia con el carcinoma espinocelular invasivo de localización mucosa, algunos autores consideran que la mejor terapéutica es la resección quirúrgica con un margen de 5 mm (Bissada, 1992). Este tratamiento es a menudo curativo y permite la evaluación anatomopatológica completa de la lesión para descartar cualquier componente invasivo. La operación de Mohs ha sido practicada con éxito en este carcinoma.

Papulosis bowenoide

La papulosis bowenoide de los genitales aparece en hombres y mujeres sexualmente activos, en especial en la tercera y cuarta década de la vida (Patterson y col., 1986). De manera característica, las lesiones aparecen como pápulas eritematosas múltiples de menos de 1 cm de diámetro. Las pápulas pueden confluir para formar placas y pueden mostrar una superficie verrugosa. **Existe una fuerte asociación causal entre este trastorno y la infección por el virus del papiloma humano tipo 16** (Rosemberg y col., 1991; Schwartz y Janniger, 1995).

La papulosis bowenoide es histológicamente similar al carcinoma in situ, con la diferencia de que los queratinocitos no sustituyen a la epidermis completa sino que se encuentran dispersos en forma aleatoria en la epidermis. Existe un riesgo incrementado de neoplasia cervical en las parejas femeninas de varones con papulosis bowenoide. En los varones, la enfermedad puede retrogradar sin tratamiento (Eisen y col., 1983) y no existe ningún informe sobre su progresión a carcinoma espinocelular invasivo. Debido a la naturaleza benigna de la enfermedad, el tratamiento se limita a un seguimiento cuidadoso y al uso de métodos de eliminación local como electrocoagulación, crioterapia y agentes abrasivos (Gerber, 1994). Debe informarse a las parejas femeninas de los varones portadores de esta patología e implementar un seguimiento similar al que se efectúa en otros procesos asociados al papilomavirus humano.

Sarcoma de Kaposi

El sarcoma de Kaposi (véase fig. 20-11) es una neoplasia poco frecuente de células endovasculares. Antes de 1980 se trataba básicamente de un sarcoma de los miembros inferiores que afectaba a varones de origen mediterráneo. Sin embargo, la infección por HIV-1 aumentó la incidencia de esta neoplasia en 7.000 veces (Miles, 1994). Estudios informados en 1999 indicaron una asociación causal entre el herpesvirus tipo B y el sarcoma de Kaposi (Blauvelt, 1999). Esta asociación fue observada en pacientes con sarcoma de Kaposi infectados con HIV y no infectados con HIV. La presentación inicial del sarcoma de Kaposi del Viejo Mundo rara vez es en los genitales masculinos, pero el 3% de los varones con SIDA y sarcoma de Kaposi pueden presentar un cuadro inicial con lesión genital (Lowe y col., 1989).

Las lesiones del sarcoma de Kaposi son de color violáceo a pardo claro. Consisten en máculas, pápulas o placas que pueden confluir y abarcar extensas áreas de la piel. Pueden sufrir ulceración. Estas lesiones pueden causar obstrucción venosa y linfática y edema local significativo. Algunas lesiones genitales requieren tratamiento por motivos anatómicos (p. ej., obstrucción uretral) o estéticos. Las modalidades de tratamiento comprenden la inyección intralesional de agentes quimioterápicos, ra-

dioterapia, aplicación tópica de gel de alitretinoina y eliminación local mediante láser, criocirugía o electrocoagulación. Existen tratamientos sistémicos (Gascon y Schwartz, 1994).

Balanitis seudoepiteliomatosa, queratósica y micácea

La balanitis seudoepiteliomatosa, queratósica y micácea es una lesión muy infrecuente que ocurre en el glande peniano. Aparece típicamente en varones circuncidados, que se presentan con una placa hiperqueratósica espesa, solitaria, de color blanquecino y de crecimiento lento. Se impone la realización de un examen histológico porque esta lesión debe ser diferenciada del carcinoma espinocelular y del carcinoma verrugoso. Se ha informado la presencia concurrente de carcinoma verrugoso, y algunos autores han planteado la hipótesis que la enfermedad sea una variante de carcinoma verrugoso (Read y Abell, 1981; Bargman, 1985; Jenkins y Jakubovic, 1988). El estudio histológico muestra una epidermis hiperplásica con espículas epidérmicas que penetran profundamente en la dermis (Jenkins y Jakubovic, 1988). La lesión debe eliminarse con criterio conservador y el paciente requiere un seguimiento estricto (Read y Abell, 1981; Bargman, 1985).

Melanoma

El melanoma es una neoplasia cutánea poco común cuya prevalencia ha ido aumentando con un ritmo acelerado (Armstrong y Kricker, 1994). El melanoma de los genitales masculinos es relativamente infrecuente (Olderbring y Mikulowski, 1987). Aunque se lo ha descrito en el cuerpo peniano y en el escroto, es más común hallarlo en el glande.

El melanoma genital se presenta normalmente como una mácula o una pápula de borde irregular. Las lesiones pueden no ser pigmentadas, pero habitualmente tienen tonos azules, rojos, negros o pardos. Las lesiones pueden sufrir ulceración. El diagnóstico requiere confirmación histopatológica. El pronóstico se basa en criterios histopatológicos y clínicos. La profundidad de la lesión determina el tratamiento, que normalmente implica como mínimo la resección local de toda la lesión.

Carcinoma de células basales

La neoplasia cutánea más común es el carcinoma de células basales. La mayoría de estas lesiones aparecen en áreas cutáneas expuestas al sol en personas de tez clara. El carcinoma de células basales de los genitales masculinos es decididamente infrecuente. Pueden producirse en el pene (Kim y col., 1994) o en el escroto (Nahass y col., 1992). Las lesiones tienden a ser papulares y perladas, y presentan telangiectasias. Sufren ulceración frecuente. El tratamiento consiste en la resección local.

Carcinoma verrugoso

El carcinoma verrugoso (véase fig. 20-12), o tumor de Buschke-Löwenstein, es una variante del carcinoma espinocelular. Originalmente se lo consideró una variante del condiloma acuminado. El carcinoma verrugoso es responsable del 24% de todos los tumores del pene (Schwartz, 1995). Su etiología es desconocida, pero histológicamente se asocia a menudo con cambios verrugosos. Se lo relacionó con diversos serotipos de papilomavirus humano, sobre todo con los tipos "no oncogénicos" 6 y 11 (Schwartz, 1995). Existe escasa asociación con los tipos 16 y 18 (Chan y col., 1994).

Estos tumores se localizan con mayor frecuencia en el glande del pene y tienen el aspecto de una lesión micótica. También se describieron carcinomas verrugosos en los pies y la mucosa de la boca y de la nariz. En general son de crecimiento lento y el daño que ocasionan es principalmente local. El mejor abordaje terapéutico consiste en la resección local o la radioterapia (Seixas y col., 1995).

Enfermedad de Paget extramamaria

La enfermedad de Paget extramamaria es un tumor poco frecuente. La mayoría de los casos informados se localizaron en la vulva o el ano. La enfermedad ha sido registrada con baja frecuencia en los genitales masculinos (Perez y col., 1989; Weese y col., 1993). Entre el 10 y el 30% de casos de enfermedad de Paget extramamaria se asocia con una enfermedad neoplásica subyacente (Payne y Wells, 1994). Las neoplasias vinculadas con mayor frecuencia a la enfermedad de Paget extramamaria localizada en los genitales masculinos son las de la uretra, vejiga, recto o glándulas sudoríparas.

La enfermedad de Paget extramamaria se presenta como una placa eritematosa pruriginosa. Las placas pueden extenderse y abarcar más de una superficie genital. Las lesiones pueden sufrir excoriación y formar costras. La enfermedad de Paget extramamaria debe ser diferenciada de las enfermedades papuloescamosas benignas. La confirmación histopatológica de la lesión es esencial. La biopsia evidencia células de Paget vacuoladas, que deben diferenciarse de las células que se observan en las lesiones del carcinoma espinocelular y del melanoma.

El tratamiento debe incluir la evaluación completa en búsqueda de un carcinoma subyacente. Todo carcinoma identificado debe recibir tratamiento. La localización de la enfermedad de Paget extramamaria también debe ser tratada, lo cual implica generalmente la resección quirúrgica definitiva de la placa; no obstante, también se ha utilizado la radioterapia radiante y el tratamiento tópico con 5-fluoruracilo (Brierley y Stockdale, 1991; Reedy y col., 1991; Payne y Wells, 1994).

Linfoma cutáneo de células T

El linfoma cutáneo de células T es un proceso linfoproliferativo maligno poco frecuente que se origina en las células T. En esta designación nosológica están incluidos tanto el síndrome de Sézary como la micosis fungoide. La forma de presentación de la enfermedad consiste en prurito inespecífico clínicamente similar al eccema, la psoriasis, el liquen simple crónico o la dermatitis de contacto. Los pacientes desarrollan luego lesiones si-

milares a placas micóticas, eritrodermia, úlceras o erosiones y compromiso hematológico (síndrome de Sézary). La enfermedad progresa a lo largo de varios años y puede requerir observación prolongada y biopsias tisulares repetidas antes de lograr el diagnóstico correcto. Se asocia con infección por HIV (Ghosh y col., 1994). Esta afección puede comprometer la piel de los genitales, pero no hay evidencia de que afecte esta región en forma exclusiva. El tratamiento depende de su severidad y puede consistir en corticoides tópicos, mostaza nitrogenada tópica, fototerapia, interferón, fotoféresis y retinoides orales.

INFECCIONES E INFESTACIONES

Infecciones

En el capítulo 17, denominado Enfermedades de Transmisión Sexual, se describen las enfermedades transmitidas sexualmente como herpes simple, gonorrea, granuloma inguinal, linfogranuloma venéreo, molusco contagioso, virus del papiloma humano y sífilis.

Eritrasma

El eritrasma es una erupción escamosa de bordes nítidos y coloración pardo rojiza que compromete las áreas intertriginosas. Se lo observa normalmente en la región crural, entre el escroto y el muslo, y en las axilas. A menudo las lesiones inguinales son asintomáticas, pero pueden volverse pruriginosas y producir molestias. Los hallazgos clínicos llevan frecuentemente a interpetar el cuadro como una tinea cruris (Shidhuphak y col., 1985). La lámpara de Wood puede ayudar a distinguir entre uno y otro trastorno. La bacteria causal es el *Corynebacterium minutissimum*. Este microorganismo elabora una porfirina que produce una fluorescencia roja bajo la lámpara de Wood. El tratamiento de elección es la eritromicina oral, aunque la eritromicina tópica y la mayoría de las cremas antimicóticas también pueden ser efectivas.

Tricomicosis

La tricomicosis es una infección bacteriana del pelo en las áreas intertriginosas (White y Smith, 1979). Los pacientes infectados padecen habitualmente de hiperhidrosis. El microorganismo causal es *Corynebacterium tenuis*, que da lugar a nódulos dispersos sobre el pelo. Estos nódulos pueden presentar diversas coloraciones, como roja, negra y amarilla. El tratamiento consiste en corregir la hiperhidrosis y en el empleo de antibióticos tópicos, como clindamicina en solución.

Balanopostitis

La balanopostitis es una inflamación del prepucio y del glande. La patología se circunscribe a varones no circuncidados. Es más frecuente en pacientes con retracción limitada del prepucio, como los niños menores de 5 años. Los pacientes aquejan eritema, edema local, secreción y dolor o dificultad durante la micción.

En general no es posible determinar la causa de la balanopostitis; cuando efectivamente se la determina, tiende a guardar cierta relación con la edad del individuo afectado. Los niños suelen padecer infecciones bacterianas (Kyriazi y Costenbader, 1991; Patrizi y col., 1994). Los hombres presentan intertrigo, dermatitis irritativa, lesión por maceración o infección candidiásica o bacteriana (Birley y col., 1993; Fornasa y col., 1994). Para facilitar la identificación etiológica de la balanopostitis es útil interrogar al paciente acerca del uso de alergenos o irritantes tópicos, así como obtener material para preparados con KOH, preparados de Tzanck y cultivos micológicos, bacterianos o virales. En raras ocasiones es necesaria la biopsia cuando el tratamiento no es efectivo. En estos casos deben descartarse procesos neoplásicos (Fernando y Wanas, 1991), psoriasis, balanitis de Zoon y cuadros infecciosos como el papilomavirus (Wikstrom y col., 1994).

El tratamiento depende de la etiología. Sus pautas consisten en la eliminación del agente agresor, el correcto y delicado cuidado de la piel, el empleo de antibióticos tópicos, de agentes antifúngicos tópicos y, por períodos cortos, de corticoides tópicos de baja potencia. Es útil retraer el prepucio para permitir que sequen el glande y el prepucio. Los agentes desecantes como la tintura de Castellani también son útiles. Los casos de balanopostitis recurrente pueden requerir circuncisión.

Hidradenitis supurativa

La hidradenitis supurativa es una enfermedad supurativa crónica de las zonas corporales que poseen glándulas apocrinas, como las ingles, las axilas y las nalgas. La enfermedad puede estar asociada con acné vulgar severo y celulitis disecante del cuero cabelludo. Comienza habitualmente después de la pubertad o en la adolescencia. Las lesiones iniciales consisten en nódulos rojos, pápulas o quistes. Las lesiones aisladas pueden tomar el aspecto de un forúnculo. Las lesiones se pueden resolver sin secuelas cicatrizales, pero éstas son frecuentes lo mismo que la fibrosis y la formación de queloides y de trayectos fistulosos. Los casos leves son difíciles de diferenciar de la forunculosis. Sin embargo, tiende a producirse hidradenitis supurativa en pacientes con antecedentes de acné vulgar y suele ser más severa que la forunculosis. En la hidradenitis supurativa se producen múltiples lesiones concurrentes que tienden a la recurrencia y responden escasamente a los antibióticos, con el desarrollo frecuente de trayectos fistulosos como resultado de la ruptura de la lesión. Además, la hidradenitis supurativa se circunscribe habitualmente a las regiones con glándulas apocrinas, y se forman comedones dentro de las áreas afectadas.

La hidradenitis supurativa no es una enfermedad primariamente infecciosa. Se produce por introducción de queratina en los folículos e inflamación asociada de la glándula apocrina (Attanoos y col., 1995). El folículo se edematiza y puede sobreinfectarse o abrirse, o ambas cosas a la vez, y producir una reacción inflamatoria aguda en los tejidos circundantes. La irritación de los poros foliculares por maceración y obesidad agrava a menudo el proceso de la afección. La enfermedad es crónica, pero puede aumentar o disminuir de intensidad. Aun después

que disminuye la severidad del proceso pueden persistir problemas secundarios por la formación de trayectos fistulosos, destrucción linfática y linfadenopatías.

Existen múltiples modalidades de tratamiento. El tratamiento inicial se basa a menudo en la administración de antibióticos, como tetraciclinas o eritromicina. Es útil la administración oral e intralesional de glucocorticoides. Ambos tratamientos actúan disminuyendo el componente inflamatorio. La isotretinoína puede ser una terapéutica útil, aunque las remisiones a largo plazo son infrecuentes. En los casos severos pueden lograrse remisiones prolongadas mediante la resección de los tejidos comprometidos, con cierre primario o secundario, o con cierre por injerto (Banerjee, 1992; Lains y col., 1994). También se han informado resultados favorables con ablación por láser (Lains y col., 1994) y con terapia radiante de las áreas comprometidas.

Foliculitis

La foliculitis designa un cuadro que consiste en pápulas eritematosas o pústulas que comprometen una estructura pilosa (Herman y col., 1991). Se localiza habitualmente en las zonas corporales con abundantes folículos pilosos, como la región pubiana. La foliculitis puede producirse como consecuencia de irritación folicular debida a traumatismo externo o a la aplicación tópica de irritantes así como de infección secundaria a especies de estafilococos (Feingold, 1993), de *Pseudomonas* y de *Candida*, y al virus del herpes simple. **El traumatismo externo puede deberse a fenómenos de fricción o presión producidos por la vestimenta, por rasurado y raspado.** Estos factores se exacerban con la maceración local causada por la transpiración o la perspiración excesiva. En general, las lesiones son limitadas y asintomáticas. El tratamiento consiste en el adecuado cuidado de la piel, la eliminación de los irritantes externos y la administración de agentes antimicrobianos, antivirales o antifúngicos cuando estén indicados.

Forunculosis

Un forúnculo es una pústula o absceso eritematoso, fluctuante y a menudo doloroso. Las lesiones aumentan rápidamente de tamaño y pueden alcanzar los 3 cm. Existe por lo general un punto central del que es posible exprimir material purulento. En la mayoría de los casos las lesiones se producen por la infección cutánea localizada con *Staphylococcus aureus*. En el caso de lesiones extensas resultan útiles la incisión y el drenaje de éstas. Todos los pacientes deben recibir tratamiento antibiótico antiestafilocócico de administración tópica, sistémica o conjunta.

Erisipela, celulitis y gangrena de Fournier

La erisipela es una infección superficial de la piel que no compromete generalmente las capas cutáneas por debajo de la dermis. La celulitis es una infección de la piel que compromete las capas cutáneas hasta el tejido celular subcutáneo. Un signo clínico que puede ayudar a diferenciar estos dos procesos es que en la erisipela la piel situada en el borde de la lesión está sobreelevada y nítidamente demarcada de la piel normal. En la celulitis, los bordes son indiferenciados y borrosos. Además, la erisipela es más frecuente en neonatos y en personas de edad avanzada. Clínicamente, ambos procesos se presentan con piel edematosa, roja y caliente, y son poco comunes en el área genital. Es posible hallar áreas de destrucción tisular que pueden representar la puerta de entrada del patógeno bacteriano o producirse por la formación de vesículas o ampollas como consecuencia del proceso infeccioso e inflamatorio.

El estreptococo del grupo A es el microorganismo causal más común de ambas afecciones. *S. aureus* también puede causar celulitis y, más raramente, erisipela. Los pacientes suelen cursar con fiebre y recuento leucocitario elevado. El tratamiento debe incluir el cuidado conveniente de la piel y la administración de antibióticos sistémicos con acción contra estreptococos y estafilococos.

La fascitis necrosante de los genitales masculinos, o gangrena de Fournier, es una infección grave que compromete los tejidos cutáneos profundos y las fascias. Aunque la fascitis necrosante de otras localizaciones corporales se asocia generalmente con estreptococos del grupo A productores de toxina, la gangrena de Fournier responde con mayor frecuencia a infecciones por flora mixta, que pueden incluir especies de estreptococos (Haury y col., 1975) pero también otras especies bacterianas aerobias, a veces en combinación con anaerobios (Melekos y col., 1983). El cuadro se caracteriza por lesiones dolorosas, calientes y rojas que rápidamente se transforman en lesiones necróticas gangrenosas de olor fétido. Al principio el proceso es similar a la celulitis; sin embargo, los pacientes suelen presentar ampollas y expresan más dolor que el esperado por su examen físico. La infección puede extenderse rápidamente desde el escroto al periné y a la pared abdominal. A menudo el compromiso general es severo. El diagnóstico temprano resulta esencial. El tratamiento no debe demorarse y consiste en la antibioticoterapia adecuada y la resección quirúrgica extensa (Biswas y col., 1979).

Ectima gangrenosa

La ectima gangrenosa es una erupción cutánea necrótica relacionada con la sepsis por *Pseudomonas* (Kingston y Mackay, 1986). Las lesiones comienzan como vesículas tensas y agrupadas que contienen seudomonas y que asientan sobre una base violácea, las cuales progresan rápidamente a la úlcera necrótica. Se localiza con mayor frecuencia en las nalgas, el plieque inguinal y las extremidades inferiores. Se produce más frecuentemente en personas debilitadas con enfermedades graves y se asocia con una tasa elevada de mortalidad. El reconocimiento inmediato de esta lesión es esencial, así como la administración de antibióticos antiseudomonales. Puede estar indicada la resección de la lesión.

Intertrigo candidiásico

La infección de los pliegues cutáneos macerados con especies de *Candida* (véase fig. 20-14) es muy común.

Estos hongos se encuentran habitualmente en el tracto gastrointestinal inferior y por tal motivo pueden difundirse fácilmente hacia el recto y hacia las áreas intertriginosas de los genitales masculinos. El examen físico revela eritema de la piel perirrectal e intertriginosa. Puede haber fisuras en la piel eritematosa. Asimismo, es dable observar pápulas y pústulas pequeñas en las áreas eritematosas y en zonas distales (satélites) a la lesión inicial. Todas estas lesiones pueden ser pruriginosas.

El diagnóstico se confirma mediante la escarificación de la piel infectada y el examen con KOH. Tras un tiempo suficiente para que el KOH digiera la queratina, se visualizan los micelios y esporos de *Candida*. El cultivo puede ser útil, pero rara vez es necesario para el diagnóstico. El intertrigo candidiásico debe ser diferenciado del intertrigo irritativo, la dermatitis seborreica, la psoriasis, el penfigoide familiar benigno y la infección por dermatofitos.

La resolución del factor que produce maceración de la piel es esencial para el tratamiento efectivo. Esto puede incluir el empleo de talco o de fécula de maíz, el uso de prendas de vestir de algodón más absorbentes y la exposición de la piel para permitir su secado. Es importante también implementar una correcta terapéutica antifúngica tópica. En ocasiones se requiere la administración de agentes orales.

Infección por dermatofitos

La tinea cruris (tiña crural) es una infección de las áreas crurales genitales producida por un dermatofito (véase fig. 20-16). Es conocida como prurito de jockey. Los dermatofitos son hongos que viven básicamente en las capas superficiales de la epidermis. Estos mismos microorganismos producen la tinea corporis (tiña del cuerpo) y la tinea unguium (tiña ungular). Los dermatofitos que con mayor frecuencia producen tinea cruris son *Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes* y *Epidermophyton floccosum* (Greer, 1994). Las lesiones son a menudo pardo rojizas con un borde sobreelevado rojo y se localizan en el área crural, en la parte interna de los muslos y en el escroto. Es raro el compromiso peniano. La afección recurrente o crónica puede causar hiperpigmentación posinflamatoria.

El diagnóstico se confirma mediante cultivo y examen con KOH. La escarificación se realiza sobre el borde activo de la lesión y revela hifas tabicadas en ramificación. La tinea cruris debe ser diferenciada del eritrasma, la psoriasis y la dermatitis seborreica. El proceso es a menudo recurrente; hay que tener la precaución de tratar solamente la enfermedad activa y no la hiperpigmentación posinflamatoria. El tratamiento consiste en prevenir la maceración de la piel y en el empleo de una adecuada terapéutica antifúngica sobre las lesiones abiertas y en las zonas de riesgo (Chakrabarti y col., 1992). A veces es necesario el uso de agentes orales para el tratamiento de la infección por dermatofitos de la ingle.

Infestación

Los dos procesos que con mayor frecuencia producen infestación en el ser humano son la pediculosis pubis (*Phthirus pubis*), que se trata en otra sección, y la escabiosis o sarna (*Sarcoptes scabiei*). La escabiosis se caracteriza por la presencia de lesiones intensamente pruriginosas, papulares y lineales de aspecto tuneliforme. Se localizan habitualmente en forma simultánea en múltiples sitios corporales, como el área interdigital, las axilas, el ombligo, el ano, la superficie flexora de los miembros superiores, la cintura y los miembros inferiores, los genitales y las aréolas. En general el cuero cabelludo y la cara no se encuentran afectados en el adulto inmunocompetente. El proceso es muy extendido, incluso en la zona genital, y debe ser siempre tenido en cuenta en el diagnóstico diferencial de un cuadro pruriginoso que no responde al tratamiento (Hart, 1992). El prurito es secundario a un fenómeno de sensibilización del huésped frente al parásito y a sus heces y saliva.

El diagnóstico se basa en la identificación del parásito por biopsia y, en forma más sencilla, mediante escarificación de las lesiones sospechosas. Se examina entonces la piel exfoliada en busca de parásitos, sus heces y sus huevos. Existen múltiples tratamientos efectivos, como el lindano, la permetrina, las sulfas precipitadas y la crema de crotamitón. Debe indicarse tratamiento a todos los convivientes y contactos del paciente para prevenir la reinfestación.

TRASTORNOS BENIGNOS COMUNES ESPECÍFICOS DE LOS GENITALES MASCULINOS

Pápulas perladas del pene

Las pápulas perladas del pene (véase fig. 20-17) **constituyen una afección frecuente que se encuentra casi en el 30% de los hombres** (Rehbein, 1977). Estas lesiones se observan más frecuentemente en adultos jóvenes, en individuos no circuncidados y en personas de ascendencia afroamericana. Las lesiones consisten en pápulas de color similar a la piel o rojizas, de 1 a 2 mm de diámetro, que rodean la corona del glande. No son confluentes pero a menudo se localizan muy cerca una de la otra y pueden formar más de una hilera.

Histológicamente las lesiones son angiofibromas (Ackerman y Kronberg, 1973). En el aspecto clínico pueden confundirse con verrugas, pero la diferenciación en el examen histopatológico es sencilla. Se especuló con el origen viral de las lesiones, pero no se evidenció infección por papilomavirus (Ferenczy y col., 1991). Las lesiones pueden disminuir con la edad (Rehbein, 1977) y por lo general no requieren tratamiento. Pueden ser eliminadas con métodos de destrucción local (Magid y Garden, 1989).

Angioqueratoma de Fordyce

Los angioqueratomas de Fordyce (véase fig. 20-18) se observan habitualmente en el escroto, glande y cuerpo del pene de varones adultos. Las lesiones consisten en pequeñas ectasias de los vasos sanguíneos de la dermis. Tienen el aspecto de pápulas de coloración roja o púrpura, de 1 a 2 mm de diámetro. El examen histopatológico muestra que las lesiones consisten en vénulas y capilares dilatados localizados en la dermis papilar (Gioglio y col., 1992).

En general estas lesiones son de carácter benigno y no son marcadoras de enfermedad sistémica. Se observan lesiones similares en la enfermedad de Fabry (véase fig. 20-26), una afección rara por almacenamiento de glucógeno, y posiblemente en estados de presión venosa elevada. Rara vez se requiere tratamiento de los angioqueratomas. Puede producirse el sangrado de una lesión individual (Taniguchi y col., 1994). Las lesiones sangrantes se controlan mediante electrocoagulación o aplicación de coagulantes tópicos.

Quistes

Los quistes son invaginaciones benignas de componentes normales de la piel. Se encuentran normalmente en casi todas las superficies cutáneas, incluidos los genitales. Pueden aumentar de tamaño como consecuencia de la acumulación de material queratinoso o de fluidos producidos por las líneas celulares que forman el quiste. Los quistes se inflaman con frecuencia como resultado de su ruptura y de la eliminación del contenido hacia el tejido circundante, de la irritación local o de la infección.

El quiste del rafe medio es específico de los genitales masculinos. Es considerado un defecto de desarrollo del tejido embrionario. Estos quistes se localizan cerca del glande peniano y están formados por epitelio cilíndrico seudoestratificado (Asarch y col., 1979). Cuando los quistes causan molestias, debe procederse a su resección quirúrgica.

Los quistes epidérmicos constituyen el tipo más común de quistes. Se localizan por lo general en el escroto y, con menor frecuencia, en el cuerpo del pene. Los quistes epidérmicos están formados por epitelio estratificado bien desarrollado. Estos quistes se forman por oclusión de folículos pilosos, traumatismo local de la piel, implantación inadvertida de la epidermis en la dermis y obstrucción de conductos ecrinos. Los quistes epidérmicos son firmes y nodulares, y su tamaño oscila entre unos pocos milímetros y unos centímetros. Por lo general no son dolorosos y tienen la coloración de la piel. Cuando se inflaman adquieren una coloración rojiza y un olor desagradable. A menudo contienen queratina, un material caseoso que puede ser exprimido del quiste. La ruptura del quiste con liberación de esta sustancia en la dermis circundante origina una respuesta inflamatoria aguda. La mayoría de los quistes no requiere tratamiento. Los quistes inflamados pueden exigir incisión y drenaje. La resección quirúrgica puede imponerse por motivos estéticos o por episodios recurrentes de ruptura e inflamación. La eliminación definitiva se logra con la resección de todo el quiste.

Melanosis peniana

La melanosis peniana es una rara afección macular pigmentada del pene. Las lesiones tienen bordes irregulares, son extensas y su coloración varía de pardo claro, a castaño, negro y azul. Clínicamente puede ser difícil distinguirlas de un melanoma. Se localizan con mayor frecuencia en el cuerpo y el glande del pene. Se producen como respuesta a la exposición solar o por la ingesta de agentes fotosensibilizantes.

Como es crítico diferenciar esta lesión del melanoma maligno, la evaluación histológica está indicada con frecuencia. La resección completa de la lesión no es posible en muchos casos, por lo cual a menudo es necesario realizar varias biopsias de diferentes sitios lesionales. El examen histológico muestra un aumento en el número de melanocitos y un incremento de la pigmentación basilar, pero ningún fenómeno melanocítico atípico (Revuz y Clerici, 1989). Se ha efectuado escaso seguimiento de estas lesiones, pero el curso natural de la afección parece ser benigno (Konigsberg y Gray, 1976).

Linfangitis esclerosante

La linfangitis esclerosante es una lesión translúcida de aspecto acordonado que aparece sobre el cuerpo o el glande del pene (Gharpuray y Tolat, 1991; Leventhal y col., 1993). Rara vez es dolorosa y su coloración se asemeja a la de la piel, pero puede ser ligeramente rojiza. Se asocia por lo común con la actividad sexual vigorosa. Histológicamente se observan vasos linfáticos trombosados. Se considera que la trombosis de estos vasos es secundaria al traumatismo local. El tratamiento consiste en evitar la actividad sexual enérgica. La linfangitis esclerosante remite habitualmente en el curso de varias semanas.

Balanitis de Zoon

La balanitis de Zoon, o de células plasmáticas (véase fig. 20-20), se observa únicamente en hombres no circuncidados. Se manifiesta como una lesión que asienta sobre el glande o el prepucio. Se trata de una lesión en parche, habitualmente solitaria y roja, de bordes definidos (Jolly y col., 1993). Puede ser erosiva y alcanzar los 2 cm de extensión. La lesión es por lo general asintomática pero de curso crónico.

La balanitis de Zoon debe ser diferenciada del carcinoma espinocelular in situ y de otras formas de balanitis. La biopsia y el examen histológico de rutina son de suma utilidad (Souteyrand y col., 1981). Histológicamente se observa un cordón de células plasmáticas en la dermis rodeando a la epidermis. No debe existir atipia de queratinocitos. El tratamiento habitual es la circuncisión, aunque no siempre tiene éxito.

Xerótica obliterante

La balanitis xerótica obliterante es un cuadro clínico en el cual el prepucio se contrae y fija sobre el glande peniano. Se asocia habitualmente con liquen escleroso, pero puede ser el estadio final de otras causas de balanopostitis. El tratamiento consiste generalmente en la circuncisión.

TRASTORNOS CUTÁNEOS BENIGNOS FRECUENTES

Pólipos cutáneos

Los pólipos cutáneos, también denominados acrocordones, son lesiones pedunculadas muy comunes de coloración similar a la de la piel. El tamaño de las lesiones

oscila entre algunos milímetros y varios centrímetros, y pueden ser pigmentadas. Habitualmente se localizan en zonas de pliegues cutáneos. Histológicamente representan una epidermis hiperplásica sobre un tallo dérmico. Clínicamente pueden volverse dolorosas debido a manipulación, traumatismo local, presión local o torsión. Pueden ser consideradas estéticamente desagradables. Los acrocordones solo requieren tratamiento en caso de dolor o con fines estéticos. Se efectúa su resección quirúrgica.

Queratosis seborreica

Las queratosis seborreicas son lesiones papulares o nodulares, seborreicas o descamativas, que se localizan habitualmente en la parte anterior y posterior del tórax, y que afectan a pacientes después de la cuarta década de la vida. La coloración de la lesión varía entre ligeramente pardusca a negra, y puede medir hasta varios centímetros. Los pacientes pueden advertir que las lesiones se eliminan y vuelven a crecer. El diagnóstico diferencial se plantea con los nevos, el melanoma y las verrugas. Histológicamente hay una hiperplasia de la epidermis. Estas lesiones son habitualmente indoloras, pero pueden ser dolorosas en caso de inflamarse. La queratosis seborreica se elimina mediante la aplicación tópica de nitrógeno líquido o la abrasión quirúrgica suave de la piel afectada.

Dermatofibroma

Los dermatofibromas son nódulos firmes, habitualmente menores de 2 cm de diámetro, que se localizan por lo general en los miembros inferiores. Las lesiones son de color amarillo, rojo o similar a la piel. Son lesiones benignas y muestran un patrón histológico característico. La resección quirúrgica es posible, pero habitualmente no se la indica.

Neurofibroma

Los neurofibromas son lesiones blandas, carnosas, que rara vez exceden el tamaño de algunos centímetros. Pueden ser pedunculadas y plexiformes. En individuos que presentan lesiones múltiples debe descartarse una neurofibromatosis. Las lesiones pueden ser resecadas quirúrgicamente, pero esta indicación no es habitual.

Hemangioma capilar

Los hemangiomas capilares son agrupaciones de vasos sanguíneos que semejan tumores. A menudo están presentes desde el nacimiento, pero pueden desarrollarse rápidamente en el transcurso de las primeras semanas de vida. Las lesiones son por lo general compresibles, rojas y blandas, aunque pueden ser verrugosas y protuberantes. La mayoría de los hemangiomas capilares involucionan durante la infancia o la adolescencia temprana. Estéticamente la patología es preferible a la mayoría de los procedimientos quirúrgicos. Los hemangiomas capilares de la región anogenital pueden obstruir un orificio y sangrar después de un traumatismo local, requiriendo intervención quirúrgica. En casos excepcionales, los hemangiomas capilares pueden ser causa de coagulopatía de consumo, y también estar asociados con otras enfermedades.

Linfangiectasia

La linfangiectasia puede deberse a linfedema congénito o ser secundaria a procesos patológicos que producen edema localizado crónico. En la región genital las causas secundarias abarcan las enfermedades de transmisión sexual. Clínicamente, las linfangiectasias se observan como vesículas claras repletas de líquido. El tratamiento depende de la causa primaria.

Malformación linfática superficial

La malformación linfática superficial, o linfangioma circunscrito, es un tumor poco frecuente de los conductos linfáticos. Aparece durante la infancia, pero puede aumentar súbitamente de tamaño en etapas posteriores de la vida. Histológicamente, y en estrecho contacto con la epidermis, se encuentra una dermis con múltiples vasos linfáticos dilatados de estirpe endotelial. Clínicamente, se observan vesículas firmes, amarillas y compresibles. El tratamiento quirúrgico es complicado a causa del elevado índice de recurrencia.

Acantosis nigricans

La acantosis nigricans es una lesión aterciopelada, hiperpigmentada, mal delimitada y asintomática que se localiza habitualmente en las áreas de pliegues cutáneos. Los pacientes se suelen quejar solo por la impresión de suciedad que ofrece la lesión. Existen al menos cinco variantes clínicas diferentes que fueron asociadas a múltiples factores (Matosuoka y col., 1993). Estos factores son: la herencia, endocrinopatías como los estados de insulinorresistencia, la obesidad, fármacos como la niacina (Stals y col., 1994) y neoplasias de tracto gastrointestinal, próstata, ovarios y pulmones (Matosuoka y col., 1993).

En el examen clínico se observan áreas de pliegues cutáneos recubiertas de placas parduscas aterciopeladas y mamelonadas. Es frecuente observar excrecencias cutáneas en el interior de las placas. Por lo general se indica un estudio exhaustivo para descartar factores asociados. Debe tranquilizarse a los pacientes explicándoles que su piel no está sucia y que el cuadro no es contagioso. No existe tratamiento para esta afección.

Vitíligo

El vitíligo es una despigmentación de la piel con aparición de placas cutáneas nítidamente delimitadas que adquieren coloración blanca. Las placas tienen marcada variabilidad de tamaño y de formas. No hay antecedentes de procesos inflamatorios en la piel afectada antes de la instalación del vitíligo y, en todos los demás aspectos es de características normales. La piel perilesional también se observa normal. El vitíligo es una afección común que

generalmente compromete múltiples sitios corporales, como cara, tórax, axilas, región genital y miembros superiores e inferiores. El compromiso aislado de la región genital solo sucede en menos del 0,3% de la población masculina (Moss y Stevenson, 1981).

Se considera que el vitíligo es de naturaleza autoinmune, y se asocia a menudo con otras enfermedades autoinmunes como la diabetes mellitus y la enfermedad tiroidea. Histológicamente, la piel se observa normal con excepción de la falta de melanocitos productores de pigmento. En la región genital debe establecerse el diagnóstico diferencial con la hipopigmentación posinflamatoria y el liquen escleroso. A menudo la pigmentación se recupera en forma espontánea. Las opciones terapéuticas son: corticoides tópicos, corticoides sistémicos, aplicación tópica de luz ultravioleta B, injerto de piel, blanqueo y coberturas cosméticas. Puede ser necesario un sostén psicoterapéutico en los casos extremos.

Cambios pigmentarios posinflamatorios

Tanto la hiperpigmentación como la hipopigmentación pueden producirse como secuelas de una dermatosis inflamatoria. Estas alteraciones pigmentarias son más notorias en personas con piel pigmentada. La evolución de las lesiones muestra que, a lo largo de varios meses, la piel recupera gradualmente su coloración anterior. En primer lugar debe tratarse la dermatitis inflamatoria hasta lograr su resolución; luego la aplicación tópica de retinoides, corticoides e hidroquinona puede ayudar a aclarar áreas de hiperpigmentación. Las áreas hipopigmentadas pueden ser cubiertas cosmetológicamente.

Lunar

Los lunares de la piel reciben la denominación más correcta de *nevo*. Un nevo es un derivado de la agrupación de células neuroectodérmicas. Las células consisten en melanocitos no dendríticos. Los nevos se definen por la ubicación de estos agrupamientos celulares en la epidermis y la dermis: nevos de unión (un nido celular entre la epidermis y la dermis), dérmicos (localizados en la dermis) o compuestos (grupo de células en ambas capas). Los nevos también pueden ser congénitos y displásicos (atípicos).

Clínicamente los nevos de unión son habitualmente planos, de coloración pardusca a negra, tienen un borde bien delimitado y son menores de 5 mm de diámetro. Los nevos dérmicos son habitualmente papulares y blandos con bordes bien delimitados, de color pardo, y menores de 5 mm de diámetro. Clínicamente los nevos compuestos son similares a los dérmicos. Los nevos deben ser diferenciados de verrugas, queratosis seborreica, pecas, papulosis bowenoide, carcinoma de células basales y melanoma. La diferenciación requiere a menudo el examen histológico, que debe practicarse en todas las lesiones que muestren modificaciones rápidas. Las lesiones que clínicamente se reconocen estables no requieren biopsia ni extirpación.

BIBLIOGRAFÍA

Ackerman AB, Kronberg R: Pearly penile papules. Acral angiofibroma. Arch Dermatol 1973;108:673-675.

Aram H: Association of lichen planus and lichen nitidus. Treatment with etretinate. Int J Dermatol 1988;27:117.

Armstrong BK, Kricker A: Cutaneous melanoma. Cancer Surv 1994; 19-20:219-240.

Asarch RG, Golitz LE, et al: Median raphe cysts of the penis. Arch Dermatol 1979;115:1084-1086.

Attanoos RL, Appleton MAC, et al: The pathogenesis of hidradenitis suppurativa: A closer look at apocrine and apocrine glands. Br J Dermatol 1995;133:254-258.

Banerjee AK: Surgical treatment of hidradenitis suppurativa. Br J Surg 1992;79:863-866.

Bargman H: Pseudoepitheliomatous, keratotic, and micaceous balanitis. Cutis 1985;35:77-79

Bigler LR, Flint ID, et al: Painful ulcers of the scrotum. Pyoderma gangrenosum. Arch Dermatol 1995;131:609-612.

Birley HD, Walker MM, et al: Clinical features and management of recurrent balanitis; association with atopy and genital washing. Genitourin Med 1993;69:400-403.

Bissada NK: Conservative extirpative treatment of cancer of the penis. Urol Clin North Am 1992;19:283.

Biswas M, Godec C, et al: Necrotizing infection of the scrotum. Urology 1979;14:576-580.

Blauvelt A: The role of human herpesvirus 8 in the pathogenesis of Kaposi's sarcoma. Adv Dermatol 1999;14:167.

Brierley JD, Stockdale AD: Radiotherapy: An effective treatment for extramammary Paget's disease. Clin Oncol 1991;3:3-5.

Cetinel B, Obek C, Solok V, Yaycioglоo Yazici H: Urologic screening for men with Behçet's syndrome. Urology 1998;52:863-865.

Chakrabarti A, Sharma SC, et al: Isolation of dermatophytes from clinically normal sites in patients with tinea cruris. Mycopathologia 1992;120:139-141.

Chalmers RJG, Burton PA, et al: Lichen sclerosus et atrophicus. Arch Dermatol 1984;120:1025-1027.

Chan KW, Lam KY, et al: Prevalence of human papillomavirus types 16 and 18 in penile carcinoma: A study of 41 cases using PCR. J Clin Pathol 1994;47:823-826.

Christophers E, Sterry W: Psoriasis. In Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds): Dermatology in General Medicine. New York, McGraw-Hill, 1993, pp 489-514.

Clay FE, Cork MJ, et al: Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism association with lichen sclerosus. Hum Genet 1994;94: 407-410.

Cooper KD: Atopic dermatitis: Recent trends in pathogenesis and therapy. J Invest Dermatol 1994;102:128-137.

Dalziel KL, Wojnarowska F: Long-term control of vulval lichen sclerosus after treatment with a potent topical steroid cream. J Reprod Med 1993;39:25.

Eisen RF, Bhawan J, et al: Spontaneous regression of bowenoid papulosis of the penis. Cutis 1983;32:269.

Farber EM, Nall ML: The natural history of psoriasis in 5600 patients. Dermatologica 1974;148:118.

Feingold DS: Staphylococcal and streptococcal pyodermas. Semin Dermatol 1993;12:331-335.

Ferenczy A, Richart RM, et al: Pearly penile papules: Absence of human papillomavirus DNA by the polymerase chain reaction. Obstet Gynecol 1991;78:118-122.

Fernando JJ, Wanas TM: Squamous carcinoma of the penis and previous recurrent balanitis: A case report. Genitourin Med 1991,67:153-155.

Fornasa CV, Calabro A, et al: Mild balanoposthitis. Genitourin Med 1994;70:345-346.

Gardner-Medwin JM, Smith NJ, et al: Clinical experience with thalidomide in the management of severe oral and genital ulceration in conditions such as Behçet's disease. Ann Rheum Dis 1994;53:828-832.

Gascon P, Schwartz RA: Treatment of Kaposi's sarcoma. Dermatol Clin 1994; 12:451 -456.

Gerber GS: Carcinoma in situ of the penis. J Urol 1994;151:829-833.

Gharpuray MB, Tolat SN: Nonvenereal sclerosing lymphangitis of the penis. Cutis 1991;47:421-422.

Ghosh SK, Abrams JT, et al: Human T-cell leukemia virus type 1 tax/rex DNA and RNA in cutaneous T-cell lymphoma. Blood 1994;84: 2263-2271.

Gioglio L, Porta C, et al: Scrotal angiokeratoma (Fordyce): Histopathological and ultrastructural findings. Histol Histopathol 1992;7:47-55.
Greaves MW, Weinstein GD: Treatment of psoriasis. N Engl J Med 1995;332:581-588.
Greer DL: An overview of common dermatophytes. J Am Acad Dermatol 1994;31:S112-S116.
Hart G: Factors associated with pediculosis pubis and scabies. Genitourin Med 1992;68:294-295.
Haury B, Rodeheaver G, et al: Streptococcal cellulitis of the scrotum and penis with secondary skin gangrene. Surg Gynecol Obstet 1975;141:35-39.
Hensler T, Christophers E: Psoriasis of early and late onset: Characterization of two types of psoriasis vulgaris. J Am Acad Dermatol 1985;13:450.
Herman LE, Harawi SJ, et al: Folliculitis, a clinicopathologic review. Pathol Annu 1991;26:201-246.
Hunter JA, Herd RM: Recent advances in atopic dermatitis. Q J Med 1994;87:323-327.
Ikenberg H, Gissmann L, et al: Human papillomavirus type-16 related DNA in genital Bowen's disease and in bowenoid papulosis. Int J Cancer 1983;32:563.
Jemec GB, Baadsgaard O: Effect of cyclosporine on genital psoriasis and lichen planus. J Am Acad Dermatol 1993;29:1048-1049.
Jenkins D, Jakubovic HR: Pseudoepitheliomatous, keratotic, micaceous balanitis. A clinical lesion with two histologic subsets: Hyperplastic dystrophy and verrucous carcinoma. J Am Acad Dermatol 1988;18:419-422.
Johnson RA: Diseases and disorders of the anogenitalia of males. In Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds): Dermatology in General Medicine. New York, McGraw-Hill, 1993, pp 1417-1462.
Jolly BB, Krishnamurty S, et al: Zoon's balanitis. Urol Int 1993; 50:182-184.
Jorizzo JL, Abernethy JL, et al: Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: An analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. J Am Acad Dermatol 1995;32:968-976.
Jorizzo JL, Taylor RS, et al: Complex aphthosis: A forme fruste of Behçet's syndrome? J Am Acad Dermatol 1985;13:80.
Kim ED, Kroft S, et al: Basal cell carcinoma of the penis: Case report and review of the literature. J Urol 1994;152:1557-1559.
Kingston ME, Mackay D: Skin clues in the diagnosis of life-threatening infections. Rev Infect Dis 1986;8:1-11.
Koblenzer CS: Dermatitis artefacta. In Koblenzer CS (ed): Psychocutaneous Disease. Orlando, Fla, Grune & Stratton, 1987, pp 85-107.
Konigsberg HA, Gray GF: Benign and malignant melanoma of penis and male urethra. Urology 1976;7:323-326.
Korman NJ: Bullous pemphigoid. Dermatol Clin 1993;11:483-498.
Kyriazi NC, Costenbader CL: Group A beta-hemolytic streptococcal balanitis. Pediatrics 1991;88:154-156.
Lahesmaa R, Skurnik M, et al: Molecular mimicry between HLA B27 and *Yersinia, Salmonella, Shigella*, and *Klebsiella* within the same region of HLA alpha 1-helix. Clin Exp Immunol 1991;86:399-404.
Lains J, Marcusson JA, et al: Surgical treatment of chronic hidradenitis suppurativa: CO_2 laser stripping-secondary intention technique. Br J Dermatol 1994;131:551-556.
Langenberg A, Berger TG, et al: Genital benign pemphigus presenting as condylomas. J Am Acad Dermatol 1992;26:951-955.
Ledwig PA, Weigand DA: Late circumcision and lichen sclerosus et atrophicus of the penis. J Am Acad Dermatol 1989;20:211-214.
Le Sellin J, Drouet M, et al: Allergy survey in genital contact dermatitis. Allerg Immunol 1991;23:127-128.
Leventhal LC, Jaworsky C, et al: An asymptomatic penile lesion. Circular indurated lymphangitis of the penis with concurrent syphilis. Arch Dermatol 1993;129:366-370.
Lowe FC, Lattimer DG, et al: Kaposi's sarcoma of the penis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. J Urol 1989;142:1475-1477.
Magid M, Garden JM: Pearly penile papules: Treatment with the carbon dioxide laser. J Dermatol Surg Oncol 1989;15:552-554.
Matosuoka LY, Wortsman J, et al: Acanthosis nigricans. Clin Dermatol 1993:11:21-25.
Melekos M, Asbach HW, et al: Idiopathic gangrene of the male external genitalia, with report of a case and review of the literature. Int Urol Nephrol 1983;15:65-69.
Melski JW, Stern JS: The separation of susceptibility to psoriasis from age of onset. J Invest Dermatol 1981;77:474.
Miles SA: Pathogenesis of HIV related Kaposi's sarcoma. Curr Opin Oncol 1994;1:497-502.
Moore PS, Chang Y: Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and those without HIV infection. N Engl J Med 1995;332:1181-1185.
Morhenn VB: The etiology of lichen planus. J Dermatopathol 1986; 8:154.
Morren MA: Atopic dermatitis: Triggering factors. J Am Acad Dermatol 1994;31:467-473.
Moss TR, Stevenson CJ: Incidence of male genital vitiligo. Report of a screening program. Br J Vener Dis 1981;57:145-146.
Mozzanica N: Pathogenic aspects of allergic and irritant contact dermatitis. Clin Dermatol 1992;10:115-121.
Nahass GT, Blauvelt A, et al: Basal cell carcinoma of the scrotum. J Am Acad Dermatol 1992;26:574-578.
O'Duffy JD: Behçet's syndrome. N Engl J Med 1990;322:326.
O'Duffy JD: Behçet's disease. Curr Opin Rheumatol 1994;6:39-43.
Olderbring J, Mikulowski P: Malignant melanoma of the penis and male urethra. Cancer 1987;59:581.
Oliver GF, Winkelmann RK: Treatment of lichen planus. Drugs 1993; 45:56-65.
O'Neill TW, Rigby N, et al: Validation of the International Study Group criteria for Behçet's disease. Br J Rheumatol 1994;33:115-117.
Patrizi A, Costa AM, et al: Perianal streptococcal dermatitis associated with guttate psoriasis and/or balanoposthitis: A study of five cases. Pediatr Dermatol 1994;11:168-171.
Patterson JW, Kao GF, et al: Bowenoid papulosis. A clinicopathologic study with ultrastructural observations. Cancer 1986;57:823.
Payne WG, Wells KE: Extramammary Paget's disease of the scrotum. Ann Plast Surg 1994;33:669-671.
Perez MA, LaRossa DD, et al: Paget's disease primarily involving the scrotum. Cancer 1989;63:970.
Przybilla B, Eberlein-Konig B, et al: Practical management of atopic eczema. Lancet 1994;343:1342-1346.
Rahman MU, Cheema MA, et al: Molecular evidence for the presence of chlamydia in the synovium of patients with Reiter's syndrome. Arthritis Rheum 1992;35:521-529.
Randle HWI, Sander HM: Treatment of generalized lichen nitidus with PUVA. Int J Dermatol 1986;25:330.
Raviglione MC, Pablos-Mendez A, et al: Clinical features and management of severe dermatological reactions to drugs. Drug Saf 1990;5:39-64.
Read SI, Abell E: Pseudoepitheliomatous, keratotic, and micaceous balanitis. Cutis 1981;117:435-437.
Reedy MB, Morales CA, et al: Paget's disease of the scrotum: A case report and review of current literature. Tex Med 1991;87:77-79.
Rehbein HM: Pearly penile papules: Incidence. Cutis 1977;19:54-57.
Revuz J, Clerici T: Penile melanosis. J Am Acad Dermatol 1989;20: 567-570.
Richert RR, Broadkin RH, et al: Bowen's disease. CA Cancer J Clin 1977;27:160.
Rosemberg SK, Herman C, et al: Sexually transmitted papilloma viral infection in the male. VII: Is cancer of penis sexually transmitted? Urology 1991;37:437-440.
Roujeau JC: The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A clinical classification. J Invest Dermatol 1994; 102:28S-30S.
Roujeau JC, Stern RS: Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 1994;331:1272-1285.
Sajjadi H, Scheilian M, et al: Low dose cyclosporin–a therapy in Behçet's disease. J Ocul Pharmacol Ther 1994;10:553-560.
Schreiner DT, Jorizzo JL: Behçet's disease and complex aphthocis. Dermatol Clin 1987;5:769.
Schwartz RA: Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. J Am Acad Dermatol 1995;32:1-21.
Schwartz RA, Janniger CK: Bowenoid papulosis. J Am Acad Dermatol 1995;32:1-21.
Seixas AL, Ornellan AA, et al: Verrucous carcinoma of the penis: Retrospective analysis of 32 cases. J Urol 1995;152:1476-1478.
Shidhuphak W, MacDonald E, et al: Erythrasma. Overlooked or misdiagnosed? Int J Dermatol 1985;24:95-96.
Sideri M, Origoni M, et al: Topical testosterone in the treatment of vulvar lichen sclerosus. Int J Gynecol Obstet 1994;46:53-56.
Smith EP, Zone JJ: Dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis. Dermatol Clin 1993;11:511-526.

Souteyrand P, Wong E, et al: Zoon's balanitis. Br J Dermatol 1981;105:195-199.
Stals H, Vercammen C, et al: Acanthosis nigricans caused by nicotinic acid: Case report and review of the literature. Dermatology 1994;189: 203-206.
Stanley JR: Pemphigus: Skin failure by autoantibodies. JAMA 1990; 264:1714-1717.
Taniguchi S, Inoue A, et al: Angiokeratoma of Fordyce: A cause of scrotal bleeding. Br J Urol 1994;73:589-590.
Thankappan TP, Zachariah J: Drug-specific clinical pattern in fixed drug eruptions. Int J Dermatol 1991;30:867-870.
Tuncer T, Arman MI, et al: HLA B27 and clinical features of Reiter's syndrome. Clin Rheumatol 1992;11:239-242.
Van Moffaert M: Psychodermatology: An overview. Psychodermatol Psychosomat 1992;58:125-136.
Waisman M: Immunofluorescent studies in lichen nitidus. Arch Dermatol 1971;107:200.
Webster G: Seborrheic dermatitis. Int J Dermatol 1991:30:843-844.
Weese D, Murphy J, et al: Nd:YAG laser treatment of extramammary Paget's disease of the penis and scrotum. J Urol (Paris) 1993;99:269-271.
Weinrauch L, Katz M: Psoriasis vulgaris of labium majus. Cutis 1986; 38:333.
White SW, Smith J: Trichomycosis pubis. Arch Dermatol 1979;115: 444-445.
Wikstrom A, von Krogh G, et al: Papillomavirus-associated balanoposthitis. Genitourin Med 1994;70:175-181.
Wright JE: The treatment of childhood phimosis with topical steroid. Aust N Z J Surg 1994;64:327-328.

20
ATLAS COLOR DE DERMATOLOGÍA GENITAL

David J. Margolis
y Alan J. Wein



Fig. 20-1. Psoriasis. Lesiones eritematosas serpiginosas en placa con descamación de aspecto plateado. (De Callen JP, Greer DE, Hood AF, Paller AS: Color Atlas of Dermatology. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 320.)

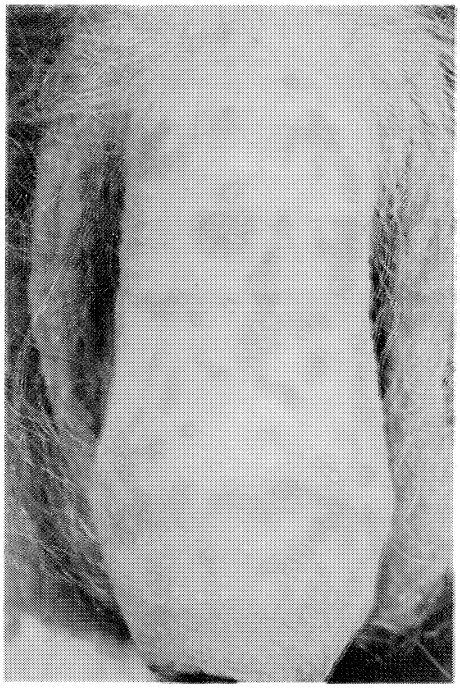


Fig. 20-2. Liquen plano. Pápulas aisladas y agrupadas sobre el cuerpo del pene. El aspecto lineal de algunas lesiones puede responder a traumatismo local. (De Korting GW: Practical Dermatology of the Genital Region. Philadelphia, WB Saunders, 1981, p. 29.)

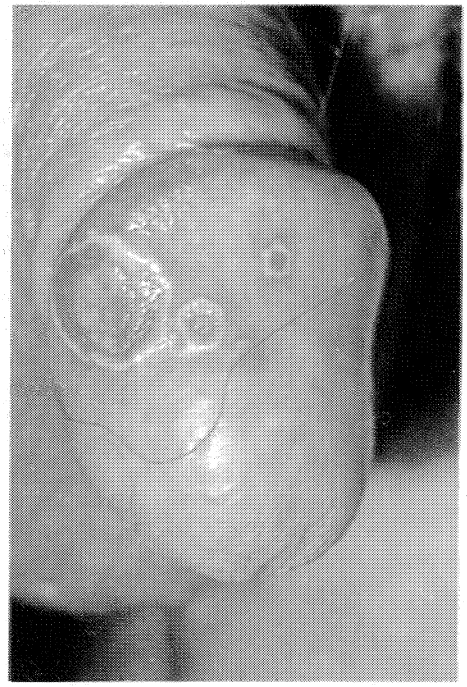


Fig. 20-3. Balanitis circinada (enfermedad de Reiter). Lesión erosiva circinada del glande. Esta afección puede ser difícil de diferenciar de la psoriasis. (De Callen JP, Greer DE, Hood AF, Paller AS: Color Atlas of Dermatology. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 160.)



Fig. 20-4. Reacción fija por fármacos. Lesión intensamente eritematosa y parcialmente erosiva relacionada con la ingesta de una sustancia específica. (De Callen JP, Greer DE, Hood AF, Paller AS: Color Atlas of Dermatology. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 327.)

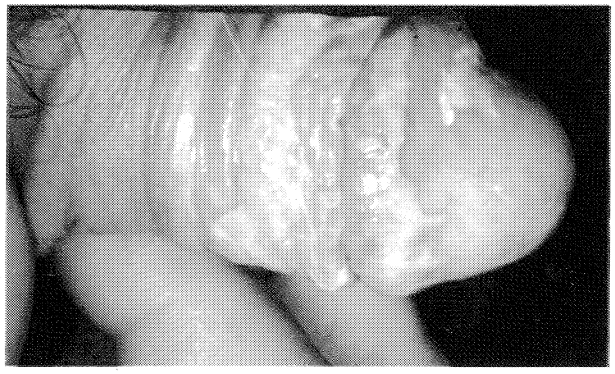


Fig. 20-5. Liquen escleroso y atrófico (balanitis xerótica obliterante). Lesiones induradas de aspecto perlado sobre el glande y el cuerpo del pene. (De Callen JP, Greer DE, Hood AF, Paller AS: Color Atlas of Dermatology. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 327.)

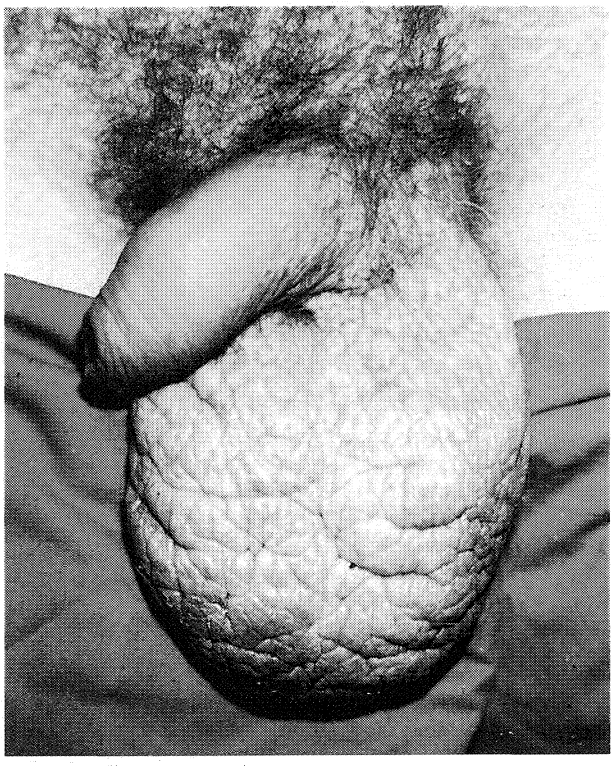


Fig. 20-6. Liquen simple crónico. Se observa aumento del espesor de la piel con acentuación de pliegues y marcas cutáneas. (De Callen JP, Greer DE, Hood AF, Paller AS: Color Atlas of Dermatology. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 324.)

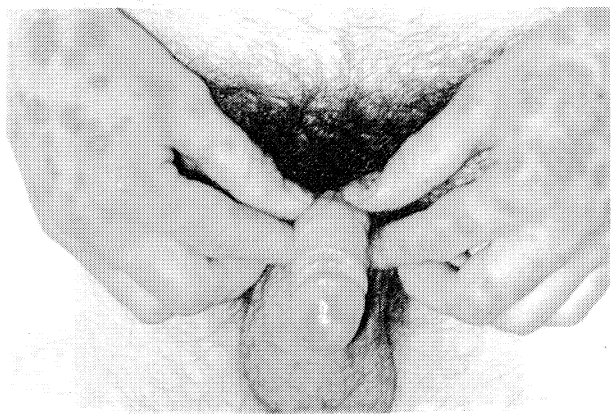


Fig. 20-7. Eritema multiforme. Lesiones escarapeloides en las manos y el pene. Las lesiones que asientan sobre tejido friable (como glande, mucosas) tienden a ulcerarse. (De Korting GW: Practical Dermatology of the Genital Region. Philadelphia, WB Saunders, 1981, p. 16.)



Fig. 20-8. Pioderma gangrenoso del pene. Úlceras dolorosas que asientan a menudo sobre una base eritematosa o violácea. (De Callen JP, Greer DE, Hood AF, Paller AS: Color Atlas of Dermatology. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 330.)



Fig. 20-9. Carcinoma espinocelular. Lesión erosiva exofítica que puede presentar signos de queratinización. (De Callen JP, Greer DE, Hood AF, Paller AS: Color Atlas of Dermatology. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 129.)

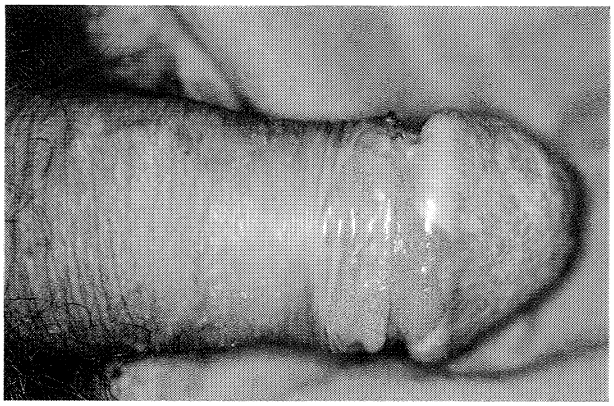


Fig. 20-10. Eritroplasia de Queyrat. Carcinoma espinocelular in situ del glande. (De Callen JP, Greer DE, Hood AF, Paller AS: Color Atlas of Dermatology. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 330.)

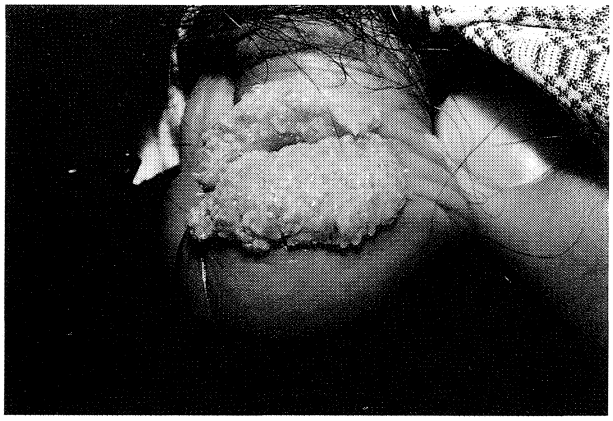


Fig. 20-12. Carcinoma verrugoso del pene (tumor de Buschke-Löwenstein). Lesión verrugosa exofítica de un carcinoma espinocelular que tiene el aspecto histológico de una verruga vulgar. (De Callen JP, Greer DE, Hood AF, Paller AS: Color Atlas of Dermatology. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 330.)



Fig. 20-11. Sarcoma de Kaposi. Lesiones maculares que se localizan más frecuentemente en los miembros inferiores. (De Callen JP, Greer DE, Hood AF, Paller AS: Color Atlas of Dermatology. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 220.)



Fig. 20-13. Celulitis del pene (gangrena de Fournier). Edema y eritema extensos asociados con síntomas sistémicos. (De Korting GW: Practical Dermatology of the Genital Region. Philadelphia, WB Saunders, 1981, p. 37.)

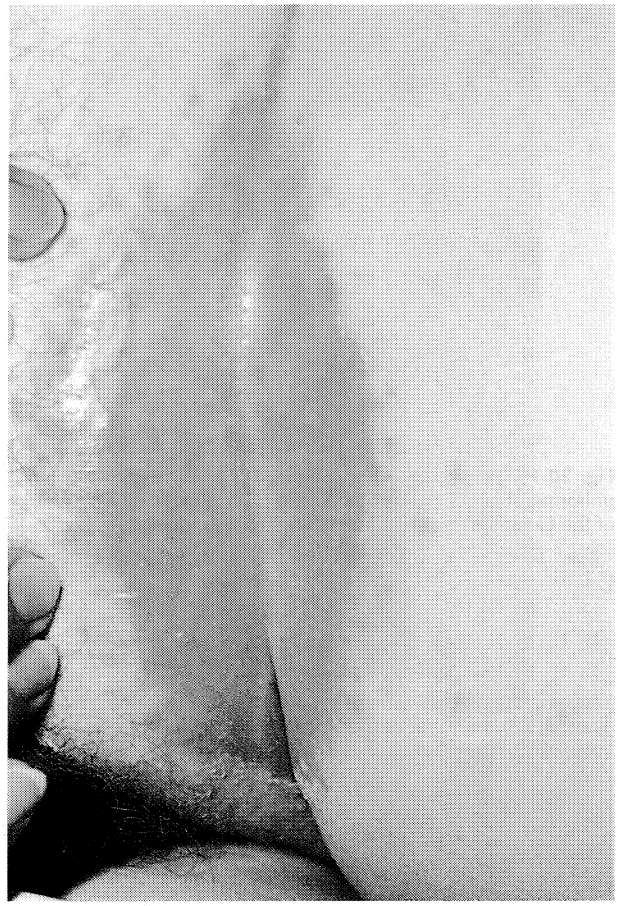


Fig. 20-14. Intertrigo candidiásico. Erupción eritematosa con escamas finas sobre un área de maceración tisular. Se observan lesiones satélites individuales bien diferenciadas. (De Callen JP, Greer DE, Hood AF, Paller AS: Color Atlas of Dermatology. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 318.)

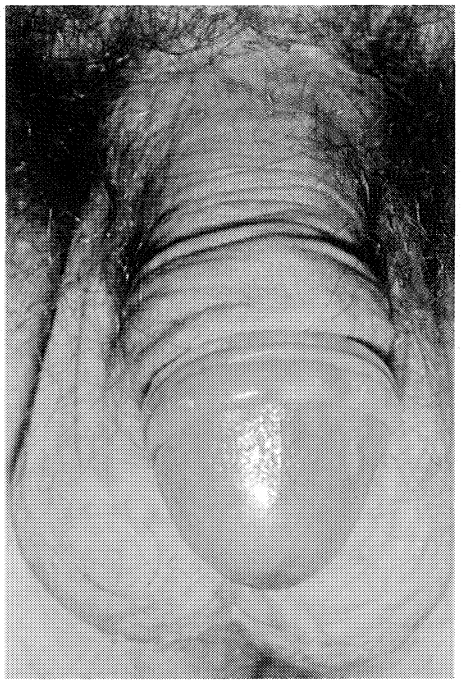


Fig. 20-15. *Candida*. Lesión eritematosa superficialmente erosiva con escamas finas sobre el glande. (De Korting GW: Practical Dermatology of the Genital Region. Philadelphia, WB Saunders, 1981, p. 159.)



Fig. 20-16. Tinea cruris. Lesiones típicas de infección por dermatofitos que muestran áreas crónicas (hiperpigmentadas) y áreas periféricas agudas (área lineal de pápulas eritematosas). (De Callen JP, Greer DE, Hood AF, Paller AS: Color Atlas of Dermatology. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 318.)



Fig. 20-17. Pápulas perladas del pene. Lesiones papilomatosas comunes, localizadas habitualmente en la corona del glande. A menudo se las confunde con verrugas. (De Korting GW: Practical Dermatology of the Genital Region. Philadelphia, WB Saunders, 1981, p. 5.)

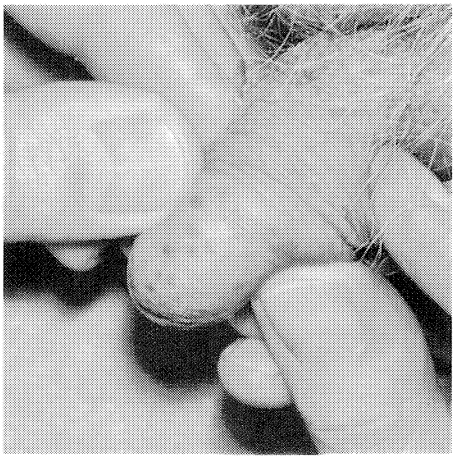


Fig. 20-19. Léntigo. Máculas pequeñas, de pigmentación pardo uniforme, sobre el glande. (De Korting GW: Practical Dermatology of the Genital Region. Philadelphia, WB Saunders, 1981, p. 85.)



Fig. 20-18. Angioqueratoma de Fordyce. Malformaciones vasculares de color púrpura en el escroto. (De Callen JP, Greer DE, Hood AF, Paller AS: Color Atlas of Dermatology. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 328.)

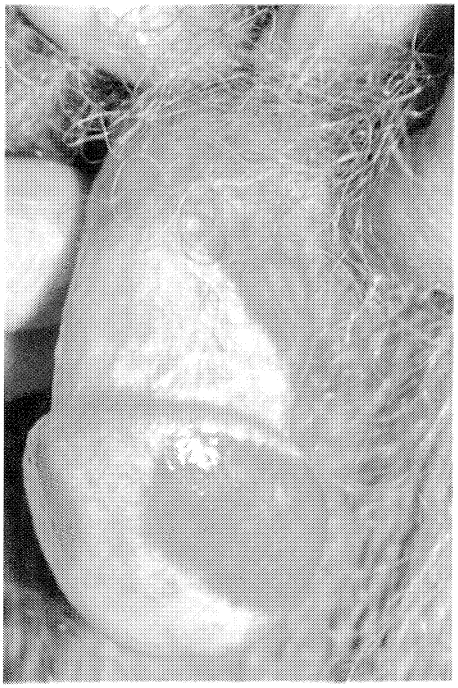


Fig. 20-20. Balanitis de células plasmáticas (eritroplasia de Zoon). Lesión eritematosa lisa con aspecto de papel sobre el glande y el cuerpo del pene. (De Korting GW: Practical Dermatology of the Genital Region. Philadelphia, WB Saunders, 1981, p. 159.)

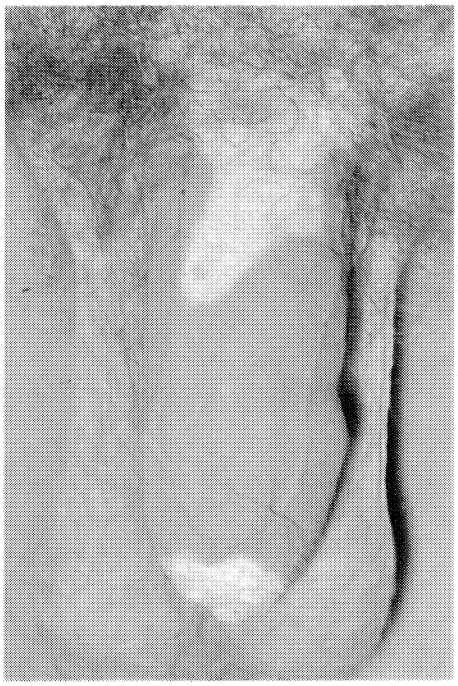


Fig. 20-21. Vitiligo. Placas hipopigmentadas de vitiligo. La región genital es una localización común de esta afección. (De Korting GW: Practical Dermatology of the Genital Region. Philadelphia, WB Saunders, 1981, p. 88.)



Fig. 20-22. Nevo compuesto. Lesión papular y macular de color pardo localizada en el pliegue inguinal. (De Korting GW: Practical Dermatology of the Genital Region. Philadelphia, WB Saunders, 1981, p. 121.)

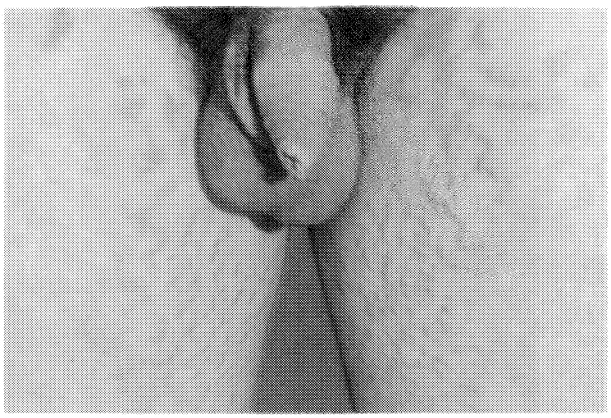


Fig. 20-23. Estrías. Lesión atrófica de la epidermis y la dermis. El color púrpura de la lesión disminuye con el tiempo, pero su naturaleza atrófica es permanente. Estas lesiones pueden ser producto de cambios hormonales, de modificaciones en las dimensiones corporales y del empleo tópico o sistémico de glucocorticoides. (De Korting GW: Practical Dermatology of the Genital Region. Philadelphia, WB Saunders, 1981, p. 70.)



Fig. 20-24. Quiste sebáceo. Estructura nodular de gran tamaño o de aspecto tumoral. Estos quistes tienen a menudo un poro central que permite exprimir un material de contenido queratinoso. (De Korting GW: Practical Dermatology of the Genital Region. Philadelphia, WB Saunders, 1981, p. 115.)



Fig. 20-25. Glándulas sebáceas ectópicas. Pequeñas lesiones papulares sobre el cuerpo del pene que a menudo se confunden con verrugas. (De Callen JP, Greer DE, Hood AF, Paller AS: Color Atlas of Dermatology. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 3.)



Fig. 20-26. Enfermedad de Fabry (angioqueratoma corporal difuso). Malformaciones vasculares de color púrpura correspondientes a una enfermedad rara por almacenamiento de glucógeno. (De Callen JP, Greer DE, Hood AF, Paller AS: Color Atlas of Dermatology. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 327.)



Fig. 20-27. Virus del herpes simple. Vesículas umbilicadas sobre el cuerpo del pene, características de la infección temprana. Estas lesiones son a menudo pustulosas y se ulceran en el curso de la infección. (De Callen JP, Greer DE, Hood AF, Paller AS: Color Atlas of Dermatology. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 48.)



Fig. 20-28. Molusco contagioso. Pápulas umbilicadas persistentes sobre el cuerpo del pene. (De Callen JP, Greer DE, Hood AF, Paller AS: Color Atlas of Dermatology. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 328.)



Fig. 20-29. Condiloma acuminado. Lesión verrugosa exofítica de la región genital. (De Callen JP, Greer DE, Hood AF, Paller AS: Color Atlas of Dermatology. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 330.)



Fig. 20-30. Linfogranuloma venéreo. Bubón inflamado en el área de los ganglios linfáticos inguinales. (De Callen JP, Greer DE, Hood AF, Paller AS: Color Atlas of Dermatology. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 331.)



Fig. 20-31. Chancro. Lesión erosiva crateriforme de borde indurado. (De Callen JP, Greer DE, Hood AF, Paller AS: Color Atlas of Dermatology. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 329.)



Fig. 20-32. Granuloma inguinal. Úlcera de bordes irregulares sin adenopatía inguinal. (De Callen JP, Greer DE, Hood AF, Paller AS: Color Atlas of Dermatology. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 233.)



Fig. 20-33. Chancroide. Lesiones erosivas blandas y dolorosas. (De Callen JP, Greer DE, Hood AF, Paller AS: Color Atlas of Dermatology. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 177.)

21

TUBERCULOSIS Y ENFERMEDADES PARASITARIAS DEL APARATO GENITOURINARIO

Warren D. Johnson (h.),
Christopher W. Johnson y Franklin C. Lowe

TUBERCULOSIS GENITOURINARIA

Historia

Epidemiología
Incidencia
Transmisión y desarrollo de la enfermedad

Inmunología y patogenia

Microbiología
Complejo *M. tuberculosis*
Micobacterias no tuberculosas

Patología
Tuberculosis en riñón, uréter y vejiga
Tuberculosis de testículos, epidídimo y próstata
Tuberculosis genital

Diagnóstico
Características clínicas
Pureba de tuberculina
Examen de orina

Radiología
Radiografías simples
Urograma intravenoso
Pielografía retrógrada
Pielografía anterógrada percutánea
Arteriografía
Investigación con radionúclidos
Imagen por resonancia magnética
Cistoscopia y ureteroscopia
Biopsia vesical
Ecografía y TC

Fármacos antituberculosos

Regímenes de tratamiento para infecciones sensibles a fármacos

Tuberculosis resistente a múltiples fármacos

Cirugía
Extirpación de tejido enfermo
Cirugía reconstructiva

Perspectivas de vacunas

ENFERMEDADES PARASITARIAS DEL APARATO GENITOURINARIO

Esquistosomiasis urinaria
Deinición y antecedentes
Biología y ciclo vital
Distribución y epidemiología
Patología y patogenia
Manifestaciones clínicas
Diagnóstico
Tratamiento
Pronóstico
Prevención y control
Revisión anatómica de las complicaciones urogenitales de infestación por *S. haematobium*
Resumen

Filariasis genital
Filariasis linfática
Oncocerciasis

Otras patologías parasitarias del tracto genitourinario
S. mansoni y *S. japonica*
Enterobiasis pelviana
Enfermedad hidatídica
Amebiasis
Parásitos poco frecuentes

Infecciones parasitarias y el riñón

TUBERCULOSIS GENITOURINARIA

HISTORIA

La patología denominada "**consunción**" se ha observado en humanos desde hace 7.000 años (Myers, 1952). Restos de esqueletos de 4.000 a.C. muestran los cambios característicos de la tuberculosis (TB) y se sabe que era una enfermedad común en Egipto hacia 1000 a.C. (Morse y col., 1964). En 375 a.C., Hipócrates describió la tisis, una patología persistente que empeoraba en invierno, producía emaciación y causaba diarrea en la fase terminal (Jenkins y Wolinsky, 1965). En 180 d.C. Galeno prestó gran interés a la consunción, y sus métodos de tratamiento se usaron durante los siguientes 1.500 años. En 1696, Wiseman escribió que "la escrófula o mal del Rey representaba un difícil problema que confrontaban los médicos y cirujanos a diario".

Durante el siglo XVIII, en Europa, las infecciones por TB alcanzaron proporciones de epidemia, y casi la cuarta parte de las muertes de esa época en Inglaterra eran causadas por la consunción (Flick, 1925; Colby, 1954). La naturaleza infecciosa de la enfermedad fue establecida por Villemin (1949), quien demostró en experimentos llevados a cabo entre 1865 y 1868 que la TB se podía transferir de humanos o ganado a conejos. En 1879, Cohnheim presentó su teoría de la eliminación. De acuerdo con su hipótesis, los bacilos tuberculosos se eliminaban de la sangre por la orina, por lo que se alojaban en un foco, en algún sitio del tracto urinario. En marzo de 1882, Koch anunció que había descubierto la causa de la TB; tres semanas más tarde publicó su primer artículo, donde describía la patogenia de la enfermedad y sus postulados, que desde entonces pasaron a ser la base de los estudios de todas las enfermedades infecciosas. Había observado el microorganismo en casos de la enfermedad, había cultivado el microorganismo fuera del cuerpo y había reproducido la enfermedad en un huésped susceptible.

En 1885, Nocard aisló la forma aviaria del bacilo tuberculoso; y en 1889, T. Smith (1898) describió la variedad bovina. En 1882, Ehrlich descubrió la naturaleza ácido-alcohol resistente del bacilo. Treinta años después de la hipótesis de Cohnheim, Ekehorn (1908) propuso su teoría hematógena directa, que sugería que el bacilo era transportado bajo la forma de émbolos hasta los capilares renales, donde se localizaban y formaban un foco tuberculoso. De acuerdo con su teoría, en el resto del riñón y del tracto urinario se producía una infección secundaria, a través de la orina. Esta teoría fue aceptada y conformó la base del convencimiento de que se podía tratar la TB mediante nefrectomía.

La patogenia de la TB renal permaneció oscura hasta que Medlar (1926) publicó sus clásicos estudios sobre 30 pacientes que habían fallecido por TB pulmonar, de los cuales ninguno presentaba evidencias clínicas de enfermedad genitourinaria. Este autor revisó 100.000 cortes seriados de los riñones de aquellos pacientes. Se hallaron lesiones renales microscópicas, casi todas en la corteza, y en la mayoría de los casos bilaterales. Medlar y col. (1949) sugirieron que estos cambios patológicos se debían denominar *metastásicos* en lugar de "secundarios", pues era obvio que los riñones se había infectado a través del torrente sanguíneo.

El próximo hito se alcanzó en 1935, cuando Coulaud logró inducir lesiones tuberculosas primarias en la corteza renal de conejos; 2 años después, Wildbolz (1937) usó la denominación *tuberculosis genitourinaria* para destacar que la TB renal y epididimaria no constituían enfermedades distintas, sino manifestaciones locales de la misma infección de diseminación hematógena.

El episodio histórico más importante fue el descubrimiento de los fármacos antituberculosos, que comenzaron con estreptomicina en 1943, seguida de ácido *para*-aminosalicílico en 1946, de isoniacida (INH) en 1952 y de rifampicina en 1966. A estos fármacos le siguió la introducción de cursos cortos de quimioterapia para todas las manifestaciones de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que un tercio de la población mundial está infectado por *Mycobacterium tuberculosis*, y que aparecen 8-10 millones de casos activos nuevos de TB por año (Organización Mundial de la Salud, 1997). **En los Estados Unidos, la cantidad de casos informados declinó anualmente hasta 1985, cuando se revirtió la tendencia en forma notable** (fig. 21-1). Los factores responsables de este incremento incluyeron la emergencia de la infección por HIV y el SIDA, la inmigración y la negligencia y el deterioro de la infraestructura de salud pública. Sin embargo, **desde 1992 ha disminuido la cantidad de casos anuales de TB en los Estados Unidos, y ahora se encuentra en el valor más bajo de la historia** (Centers for Disease Control and Prevention, 1998a). Según los informes de la OMS, la tendencia mundial no muestra una mejoría similar (fig. 21-2) (Dolin y col., 1993).

En 1997, el 39% de los casos de TB en los Estados Unidos eran extranjeros, en comparación con el 20% en 1985 (Centers for Disease Control and Prevention, 1998a). Las tasas de inmigrantes con TB presentan considerables variaciones, según sus países o regiones de origen. Varían desde valores tan bajos como 7,8 por 100.000 personas/año para los nacidos en los Estados Unidos, hasta 133 por 100.000 personas/año en los nacidos en Haití (Zuber y col., 1997) (cuadro 21-1). Esto refleja las persistentes tasas elevadas de TB en el mundo subdesarrollado. En 1996, 12 países, liderados por India y China, representaban casi el 75% de todos los casos en el mundo (Organización Mundial de la Salud, 1997). La OMS declaró a la TB una emergencia de la salud pública global y se embarcó en una campaña agresiva, que incluye como estrategia primaria la **observación directa de la terapéutica**.

La interacción entre la infección por HIV y TB también ha sido un obstáculo importante para el control de

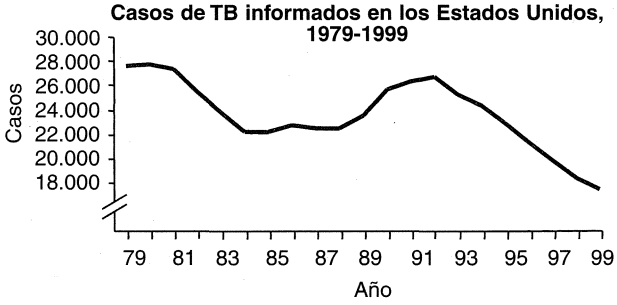


Fig. 21-1. Casos de tuberculosis informados en los Estados Unidos, 1979-1999. (Según Centers for Disease Control and Prevention: Reported Tuberculosis in the United States, 1999, Atlanta, CDC, 2000, p. 62.)

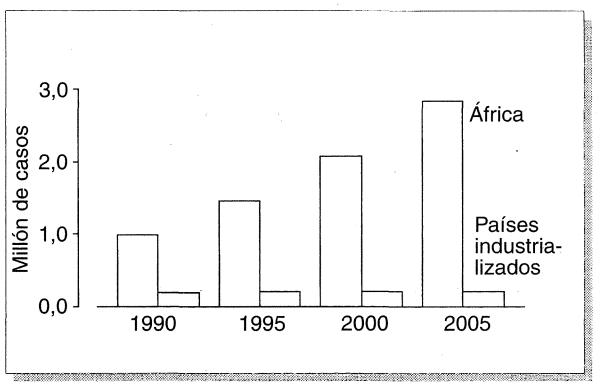


Fig. 21-2. Predicciones de la Organización Mundial de la Salud sobre la incidencia de tuberculosis en África y países industrializados, 1990-2005. (Según Rieder HL: Epidemiologic Basis of Tuberculosis Control. Paris, Internacional Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1999, p. 121; datos de Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A: A review of the epidemiological data and estimation of future tuberculosis incidence and prevalence. Documento de la Organización Mundial de la Salud 1993; OMS/TB/93.173:1-34.)

TB. **Desde un punto de vista global, TB es la infección oportunista más común de los pacientes con SIDA** (Pape y col., 1983; Organización Mundial de la Salud, 1997; Perlman y col., 1999). La probabilidad de que una persona infectada por HIV con infección previa por *M. tuberculosis* desarrolle TB activa es del 10% por año. En contraste, un huésped normal sin infección por HIV y similar experiencia con *M. tuberculosis* tendrá una probabilidad del 5 al 10% durante toda su vida de desarrollar TB activa. Estudios realizados en la ciudad de Nueva York demostraron que entre pacientes con TB y SIDA, casi los dos tercios habían desarrollado TB dentro de los 6 meses del diagnóstico de SIDA. La infección por HIV es un cofactor con una de las proporciones más elevadas de desarrollo de TB en personas ya infectadas por *M. tuberculosis* (Centers for Disease Control and Prevention, 1987). Block y Snydser (1990) informaron que el 2,6% de los pacientes con SIDA de su estudio presentaban TB extrapulmonar. Se recomienda que a todos los pacientes con infección por HIV se les efectúe prueba de tuberculina, para que a los que presenten reacción positiva se les pueda ofrecer tratamiento contra la infección latente. También se recomienda ofrecer la prueba de HIV a todas las personas que contraen TB.

La TB genitourinaria sigue siendo una forma de TB importante, pero poco frecuente. **De 1.460 casos de TB informados al Departament of Health de la Ciudad de Nueva York en 1999, en 17 (1,2%) el sitio primario de la enfermedad era el tracto genitourinario** (cuadro 21-2) (New York Department of Health, 2000). La prevalencia de TB genitourinaria en todo el país es

Cuadro 21-1. *Casos de tuberculosis y tasas de inmigrantes de los Estados Unidos, de acuerdo con el lugar de nacimiento: 1986-1994*

Región de origen	*Casos (n)*	*Tasa bruta (por 100.000 personas/año)*
Estados Unidos	160.839	7,8
Asia		
Filipinas	7.342	89,2
Vietnam	5.818	120,0
Corea	2.897	57,0
China continental	2.689	56,4
Otros	6.038	37,7
América latina		
Méjico	13.902	36,2
Haití	2.650	133,0
Otros	7.935	22,8
África subsahariana	1.426	58,5
Oriente medio	1.459	20,4
Europa oriental	1.328	11,9
Economías de mercado establecidas*	1.903	5,4
Total de casos de extranjeros	55.387	32,6

* Salvo los Estados Unidos.
Según Zuber PLF, McKenna MT, Binken NJ, et al: Long-term risk of tuberculosis among foreign-born persons in the United States. *JAMA* 1997;278:304-307.

Cuadro 21-2. *Departamento de Salud de la Ciudad de Nueva York: Resumen de información del programa de control de tuberculosis 1999. Casos de tuberculosis según el sitio primario de la enfermedad, Ciudad de Nueva York, 1999*

	Cantidad de casos	*Porcentaje*
Pulmonar	1.073	73,5
Linfático	152	10,4
Pleural	69	4,7
Miliar	38	2,6
Hueso o articulación	36	2,5
Meninges	22	1,5
Genitourinario	17	1,2
Peritoneal	12	0,8
Otros	41	2,8
Total	1.460	100,0
Casos de tuberculosis según todos los sitios de la enfermedad		
Solo enfermedad pulmonar	998	68,4
Solo enfermedad extrapulmonar	287	19,7
Pulmonar y extrapulmonar	175	12,0
Total	1.460	100,0

Según el Departamento de Salud de la Ciudad de Nueva York: Tuberculosis in New York City, 1999: Information Summary. Nueva York, Departamento de Salud de la Ciudad de Nueva York, 2000.

comparable con la experiencia de Nueva York, con solo el 7% de casos extrapulmonares en Los Estados Unidos, en 1998. En Gran Bretaña, la prevalencia de TB genitourinaria disminuyó del 4,5% de todos los casos nuevos diagnosticados y sin tratamiento previo de TB al 2,6% en el período 1983-1993 (Gow, 1998). Si bien los pacientes con TB renal son poco frecuentes en los países desarrollados, **se encuentra** *M. tuberculosis* en la orina de **hasta el 15 a 20% de los pacientes con TB, en países subdesarrollados** (Freedman, 1979).

Transmisión y desarrollo de la enfermedad

Casi todas las infecciones por *M. tuberculosis* se adquieren por inhalación de los núcleos de gotitas en aerosol (1 a 5 μm) **que llegan hasta los alvéolos pulmonares**. La piel intacta y las superficies mucosas son bastante resistentes a la infección. Con poca frecuencia se ha adquirirdo TB a través de aerosoles producidos de úlceras de piel de un paciente o durante una autopsia (Frampton, 1992; Templeton y col., 1995). Los fomites y otros objetos inanimados no tienen gran importancia en la transmisión. El mayor riesgo de transmisión es la exposición a un paciente con TB pulmonar laríngea o cavitaria. En el último caso, los esputos contienen hasta 10^3 bacilos/mL. Se ha estimado que la eficacia de un único episodio de tos en la producción de aerosoles con microorganismos es equivalente a hablar con el paciente durante 5 minutos (Bates y Stead, 1993).

La probabilidad de que una persona se infecte depende de la duración de la exposición al caso fuente, el tamaño del inóculo bacilar inhalado y la infectividad de la cepa micobacteriana. Como ya se destacó, **la probabilidad de que un huésped inmunocompetente desarrolle TB activa tras la infección por *M. tuberculosis* es del 5 a 10% durante toda su vida.** Hasta el 50% de las enfermedades activas aparecen dentro de los 2 años posteriores a la infección, por lo que se recomienda la profilaxis antituberculosa si hay evidencias de nueva infección (conversión del derivado proteico purificado de negativo a positivo) o ha habido una exposición excepcionalmente intensa (Styblo, 1980; Centers for Disease Control and Prevention, 2000). En contraste, casi todos los pacientes con SIDA que presentan una prueba positiva con derivado proteico purificado desarrollan TB activa durante su vida, a menos que se les ofrezca profilaxis antituberculosa o se desarrolle otra infección oportunista fatal (Pape y col., 1993; Centers for Disease Control and Prevention, 1998c).

Se han presentado informes de que los factores genéticos del huésped podrían desempeñar un papel importante en la adquisición de la infección, o la progresión de la infección a enfermedad activa (Brahmajothi y col., 1991; Bellamy y col., 1998). Por otra parte, existen evidencias de que ciertas cepas de *M. tuberculosis* son por sí mismas más virulentas y transmisibles que otras (Valway y col., 1998). Una de las cepas más transmisibles se ha seleccionado para obtener su secuencia genética completa (Bloom y Small, 1998).

La infección por *Mycobacterium bovis*, adquirida por la ingestión de leche de vaca contaminada, ha sido casi erradicada en los Estados Unidos, pero continúa siendo un problema importante en algunos países subdesarrollados (Yaqoob y col. 1990).

INMUNOLOGÍA Y PATOGENIA

El desarrollo de la enfermedad depende de la interacción entre el agente patógeno y la respuesta inmune del huésped. *M. tuberculosis* es el paradigma del patógeno intracelular exitoso (Ellner, 1997). **Si bien el microorganismo evoca respuestas inmunes humoral y celular, es esta última la que determina el resultado de la infección.** Los linfocitos T interactúan con los antígenos micobacterianos, que proliferan y generan proteínas de bajo peso molecular (citocinas), las cuales, a su vez, activan los macrófagos para que se tornen más micobactericidas (Orme y col., 1993). Los macrófagos activados se transforman en células epitelioides que se pueden unir para formar células gigantes de Langhans. Estos fagocitos mononucleares también liberan varios factores (factor de necrosis tumoral-α, factor de crecimiento en transformación-β), que junto con los productos de secreción de los linfocitos determinan el carácter de la lesión patológica y el resultado de la infección.

Durante la infección pulmonar primaria inicial, los microorganismos de *M. tuberculosis* se multiplican y evocan una reacción inflamatoria. A pesar de esta reacción, aún hay escasa resistencia a la multiplicación bacteriana, y se produce rápida diseminación, primero a través de los linfáticos y luego por el torrente sanguíneo. Sin embargo, al cabo de unas 4 semanas disminuye la velocidad de la multiplicación, a medida que se desarrolla la respuesta del huésped antes mencionada, y cesa la diseminación. En este estadio, la persona muestra evidencias de hipersensibilidad retardada, que coincide con la adquisición por los macrófagos de la capacidad de inhibir la multiplicación de *M. tuberculosis* virulentos. La mayoría de las personas controlan la infección inicial y no desarrollan enfermedad clínica. Contienen bacilos latentes que pueden comenzar a multiplicarse y producir enfermedad años más tarde. **Esto puede ocurrir tras una enfermedad debilitante, un traumatismo, la administración de corticosteroides, la aplicación de tratamiento inmunosupresivo, diabetes y SIDA.** Como ocurre en la mayoría de los casos de TB extrapulmonar, **la TB genitourinaria suele ser causada por la diseminación metastásica de microorganismos a través del torrente sanguíneo durante la infección inicial. Más tarde se produce la enfermedad activa por la reactivación de esa infección inicial, probablemente debido a una falla de la respuesta inmunológica local.**

MICROBIOLOGÍA

Las micobacterias son pequeños bacilos que poseen una pared gruesa separada de la membrana celular por una zona traslúcida. El microorganismo carece de cápsula verdadera o flagelo, y es inmóvil. La pared celular es una estructura compleja compuesta por cuatro capas. La

capa más interna consiste de mureína (peptidoglucano), al igual que otras bacterias, mientras que las tres capas externas se componen de complejos similares a sogas, formados por péptidos, polisacáridos y lípidos ubicados en una matriz homogénea. Los lípidos representan el 40 al 50% del peso de la bacteria.

Complejo *M. tuberculosis*

El complejo *M. tuberculosis* se compone de *M. tuberculosis, M. bovis, Mycobacterium microti* y *Mycobacterium africanum*. *M. tuberculosis* es la causa de la mayor parte de las patologías humanas, y el **ser humano es el único reservorio de este microorganismo**. En términos prácticos, TB genitourinaria es sinónimo de enfermedad debida a *M. tuberculosis*.

M. tuberculosis es aerobio estricto, pero de crecimiento lento, con un período de replicación de 15 a 20 horas. En contraste, *Escherichia coli* y otros agentes patógenos comunes se duplican cada 20 minutos. **La herramienta más antigua para detectar TB es el extendido para bacilos ácido-alcohol resistentes, que aún sirve como prueba más confiable.** Permite identificar el microorganismo con niveles de 5.000 a 10.000 bacilos/mL de esputo. Es una prueba rápida con una sensibilidad informada de entre el 22 y el 81%,

Se han desarrollado métodos moleculares, entre ellos hibridación de ácidos nucleicos y reacción en cadena de polimerasa de DNA o rRNA, pero tienen una sensibilidad relativa en las muestras clínicas, a menos que exista gran cantidad de microorganismos. **En el esputo se requieren 104 micobacterias/mL para su detección.** Bajo estas condiciones, la reacción en cadena de polimerasa es positiva en el 95% o más de las muestras. Si los extendidos son negativos, la sensibilidad desciende a 40 a 75% (Barnes, 1997). Aunque es probable que estos métodos moleculares algún día suplanten las técnicas tradicionales de aislamiento e identificación micobacterianas, por el momento solo son complementarias.

Micobacterias no tuberculosas

Durante los primeros años de la década de 1950, después de que los cultivos de *M. tuberculosis* pasaron a ser prácticas de rutina, se descubrió que otras micobacterias eran patógenos importantes para los humanos. Estos microorganismos se denominaron *micobacterias no tuberculosas* (Wolinsky, 1979).

Las micobacterias no tuberculosas rara vez causan enfermedad del aparato genitourinario. Woods y col. (1956) informaron dos casos de enfermedad renal causada por *Mycobacterium kansasii*, y Pergament y col., (1974) informaron tres casos por *Mycobacterium avium-intracellulare*. Se han registrado varios casos de epididimitis por *Mycobacterium xenopi* (Hepper y col., 1971). También se informó un caso de prostatitis granulomatosa causada por una combinación de *M. kansasii* y *Mycobacterium fortuitum* (Lee y col., 1977).

Los principios terapéuticos, que consisten de intensos regímenes con múltiples fármacos, son iguales a los de la enfermedad por *M. tuberculosis*. Sin embargo, **dado que a menudo las micobacterias no tuberculosas son resistentes a uno o más de los fármacos de primera línea, es importante obtener un espectro completo temprano de las sensibilidades a los fármacos.** Son muchos los casos documentados de hallazgo de micobacterias no tuberculosas en orina. Si no hay evidencias de enfermedad, el curso prudente consiste en repetir los cultivos de orina en forma periódica y seguir al paciente para detectar cualquier evidencia de daño renal.

PATOLOGÍA

Tuberculosis de riñón, uréter y vejiga

Riñón

Por lo general, la TB renal es causada por la activación de una infección renal metastásica anterior adquirida por vía hematógena. La infección primaria puede haberse producido muchos años antes, tras la inhalación de gotitas de secreciones bronquiales infectadas y la diseminación de las micobacterias. Después de una infección se pueden albergar microorganismos vivos de *M. tuberculosis* en cualquier parte del organismo, y se reactivan bajo las circunstancias adecuadas.

En el riñón, los microorganismos se asientan en los vasos sanguíneos, por lo general en los cercanos a los glomérulos. Al comienzo de la lesión desaparecen los leucocitos polimorfonucleares y aparecen los macrófagos. **Se desarrollan granulomas caseosos, que consisten de células gigantes de Langhans rodeados por linfocitos y fibroblastos.** El curso de la infección depende de la dosis infectante, la virulencia del microorganismo y la resistencia del huésped. Si se controla la multiplicación bacteriana se reemplazan los tubérculos por tejido fibroso, pero **si continúan la multiplicación producen una zona central de necrosis caseosa**.

El proceso de curación produce tejido fibroso y se depositan sales de calcio, por lo que se forman las clásicas lesiones calcificadas. En el riñón, por último las lesiones pasan al sistema colector. Pueden incrementar en tamaño hasta alcanzar la papila, que es invadida y se destruye. Con el posterior progreso se ulcera el cáliz, lo que produce la lesión ulcerocavernosa característica. Por lo general, las cavidades no son grandes y es poco frecuente ver extensa destrucción cavitaria del tejido renal.

El tejido fibroso puede causar estrechamientos del tallo del cáliz o la unión pieloureteral. Como consecuencia se forman abscesos crónicos en el tejido parenquimatoso, que siempre son más grandes que lo que sugiere el aspecto urográfico. Una vez estenosado un tronco calicinal es muy poco frecuente que se restablezca la comunicación.

En TB es común la aparición de calcificación renal, que puede requerir extirpación quirúrgica (Marszalak y Dhia, 1982; Gow, 1998). En un estudio, el 28% de todas las grandes zonas de calcificación extirpadas tenían *M. tuberculosis* viables en la matriz calcificada (Wong y Lan, 1980).

En el manejo de esta complicación se pretende mantener la mayor cantidad de tejido renal funcional

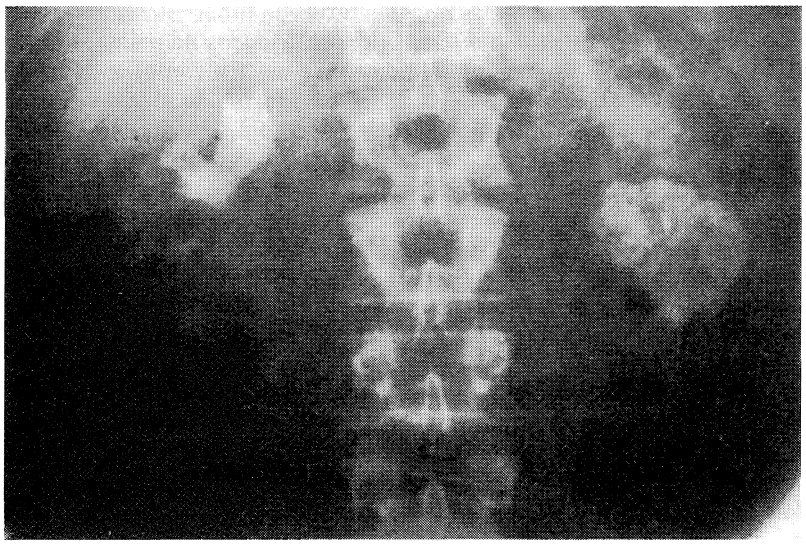


Fig. 21-3. Calcificación moderada en un riñón tuberculoso.

posible. Las lesiones pequeñas se pueden mantener bajo control anual y continuar con un tratamiento conservador, siempre que no haya aumento de tamaño. **Este control se debe continuar por 10 años o más, pues se puede producir un repentino incremento de tamaño que requiera la intervención quirúrgica.** No obstante, la mayoría de las pequeñas lesiones calcificadas permanecen sin cambios durante décadas. Se deben extirpar la zonas de calcificación más grandes (fig. 21-3) y extraer los riñones no funcionantes con extensas calcificaciones (fig. 21-4).

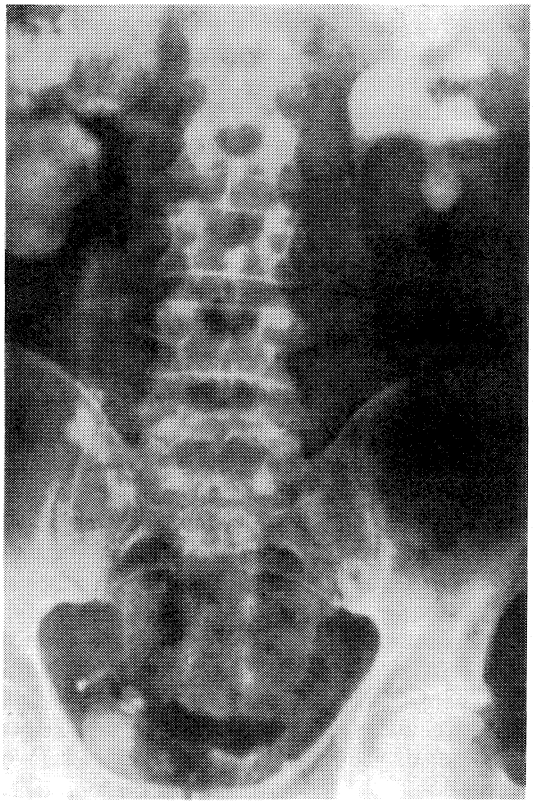


Fig. 21-4. Calcificación extensa. Nótese la enfermedad latente en el riñón derecho y la calcificación en las vesículas seminales.

Se puede producir hipertensión como complicación de TB unilateral severa, y disminución del flujo sanguíneo renal. Braasch y col. (1940) informaron una incidencia de hipertensión aumentada al doble en pacientes con TB renal severa, en comparación con la incidencia en todos los pacientes. Estas cifras fueron confirmadas por Flechner y Gow (1980). Hsiung y col. (1965) informaron que de 30 pacientes hipertensos tratados mediante nefrectomía, 25 mostraron importantes mejorías, pero los estudios de seguimiento a largo plazo fueron inadecuados. Sin embargo, Schwartz y Lattimer (1967) informaron que solo 1 de 20 pacientes hipertensos mostró alguna mejoría en la presión arterial. En el estudio citado por Flechner y Gow (1980), el 64,7% de los pacientes con deficiencias de funcionamiento renal o ausencia de funcionamiento unilateral presentaba descenso de la presión arterial después de la nefrectomía. Estas cifras coinciden con las de Marks y Pontasse (1973) y Hsiung y col. (1965), por lo que, en apariencia, las dos terceras partes de los pacientes con extensa nefropatía tuberculosa unilateral logran un descenso sustancial de la presión arterial tras la nefrectomía. Los resultados de este grupo especial son mucho mejores que la tasa del 25% que en general se acepta como estándar para los pacientes hipertensos con otras nefropatías unilaterales.

Se puede predecir el grado de extensión de responsabilidad de la enfermedad mediante la determinación selectiva de renina en la vena renal de los riñones con tuberculosis unilateral. Se trata de una investigación crítica, pues muchos pacientes con TB genitourinaria presentan hipertensión no relacionada con la enfermedad tuberculosa. Estos pacientes deben recibir tratamiento médico estándar para la hipertensión, combinado con quimioterapia antituberculosa.

Uréter

La ureteritis tuberculosa siempre es una extensión de la enfermedad renal. El sitio afectado con mayor frecuencia es la unión ureterovesical. Siempre es secundario a la enfermedad extensiva de los riñones y, si no

se reconce enseguida, puede causar rápida destrucción completa. La enfermedad se ve con escasa frecuencia en el tercio medio del uréter. En muy raras ocasiones está afectado todo el uréter. En estos pacientes, los riñones muestran enfermedad extensiva, a menudo no funcionan y están calcificados (fig. 21-5A). El único tratamiento posible es la nefroureterectomía. A menudo se producen estrechamientos del uréter durante el tratamiento, lo que causa fibrosis y cicatrizaciones.

Vejiga

Sin excepción, las lesiones vesicales son secundarias a TB renal. **Las formas más tempranas de infección comienzan alrededor de uno u otro orificio ureteral, que se torna rojo, inflamado y edematoso** (véase fig. 21-5B). A medida que progresa la zona de inflamación leve aparecen granulaciones ampollares que pueden ocultar por completo el orificio ureteral (véase fig. 21-5C); si es necesaria una pielografía retrógrada, puede ser necesaria la resección transuretral de estas granulaciones para identificar el orificio ureteral.

Puede haber úlceras tuberculosas, pero son hallazgos poco frecuentes y tardíos. Tienen contorno y superficie irregulares, con una zona central inflamada que suele estar rodeada por granulaciones elevadas. En principio se encuentran muy cerca de los orificios ureterales, pero a medida que progresa la enfermedad aparecen en cualquier parte de la vejiga (véase fig. 21-5D). Si continúa la progresión de la enfermedad, la inflamación se extiende hacia el músculo, que por último es reemplazado por tejido fibroso. **Esta fibrosis comienza alrededor del orificio ureteral, que se contrae y puede producir un estrechamiento o retraerse, tornarse rígido y dilatado, y adoptar el clásico aspecto en hoyo de golf** (véase fig. 21-5E y F). Por lo general, estos uréteres son rígidos en el tercio inferior y siempre dan origen a reflujo ureteral, que con la moderna terapéutica química se observa con escasa frecuencia. Las lesiones mucosas curadas presentan un aspecto de estrella formado por bandas de tejido fibroso que se unen en un punto central, por lo general el sitio de la zona inicial de infección severa (véase fig. 21-5G). En ocasiones, toda la vejiga está cubierta por granulaciones aterciopeladas, inflamadas y enrojecidas, con ulceraciones (véase fig. 21-5H).

En la enfermedad muy extendida que afecta el uréter, la vejiga y las vesículas seminales, en algunos casos poco frecuentes se complica el cuadro por fístulas hacia el recto (Patoir y col., 1969). Este grado de severidad de la enfermedad solo se encuentra en países subdesarrollados, donde los pacientes carecen de acceso adecuado al tratamiento.

Tuberculosis de testículos, epidídimo y próstata

Testículos

La TB de testículos **casi siempre es secundaria a la infección del epidídimo**, que en la mayoría de los casos se adquiere por vía hematógena debido a la extensa irrigación sanguínea del epidídimo, en particular en la cola del mismo (Macmillan, 1954). La orquitis sin compromiso del epidídimo es una presentación muy poco frecuente. Es imposible diferenciar esta tumefacción de un tumor, por lo que se requiere de una exploración temprana si no se observa una respuesta rápida a la terapéutica química antituberculosa. Si la orquitis es secundaria a una epididimitis tuberculosa, la lesión testicular responde con rapidez a la terapéutica química, después de extirpar el epidídimo, siempre que no haya destrucción extensa de tejido testicular.

Epidídimo

Los focos tuberculosos en el epidídimo son causados por la diseminación metastática de microorganismos a través del torrente sanguíneo. Por lo general, la enfermedad comienza en la cola, dado que tiene mayor irrigación sanguínea que otras partes del epidídimo (Macmillan, 1954). La epididimitis tuberculosa se puede asociar también con enfermedad renal, pero esto de ninguna manera es universal. El foco renal a menudo es microscópico, con urograma endovenoso de aspecto normal, por lo que solo se excretan escasos bacilos tuberculosos.

Por último, **la epididimitis tuberculosa puede ser el primer y único síntoma de presentación de TB genitourinaria**, en los casos en que el urograma endovenoso muestra un uréter y un tracto urinario superior normales, y no se aísla *M. tuberculosis* en la orina. **El diagnóstico se logra mediante el cultivo de *M. tuberculosis* de la secreción de un seno o tras la epididimectomía**.

Al igual que con otras formas de TB, la epididimitis decrece en incidencia en el mundo desarrollado, pero aún es endémica en muchas otras regiones. Por lo general, la enfermedad se desarrolla en varones jóvenes con actividad sexual, y en el 70% de los pacientes hay antecedentes previos de TB.

La presentación habitual es una tumefacción escrotal inflamada y dolorosa. En el 40% de los casos solo está afectada la cola. En la enfermedad extendida puede haber induración generalizada del epidídimo, con formación de cuentas en el vaso palpable e incluso compromiso testicular, pero en la actualidad es poco frecuente. En un estudio anterior (Ross y col., 1961), las lesiones eran bilaterales en el 34% de los casos, pero ahora esta presentación es inusual.

El manejo de la epididimitis tuberculosa puede representar un problema si no se aísla *M. tuberculosis* en la orina. En la fase aguda, la reacción inflamatoria afecta el testículo, por lo que es difícil diferenciar la lesión de una orquiepididimitis aguda.

En ocasiones se detecta un seno con secreción en la parte posterior. Si no hay senos y en la orina no se encuentran los microorganismos de *M. tuberculosis*, Gow (1998) propone el tratamiento con un antibiótico adecuado, por ejemplo cotrimoxazol. Si no se observa mejoría al cabo de 2 a 3 semanas se debe iniciar la terapéutica química antituberculosa. Tras otras 3 semanas, si la lesión se torna nodular, firme e indolora se debe realizar exploración testicular sin demora; se han informado dos casos de seminoma junto con TB (Gow, 1957, 1963).

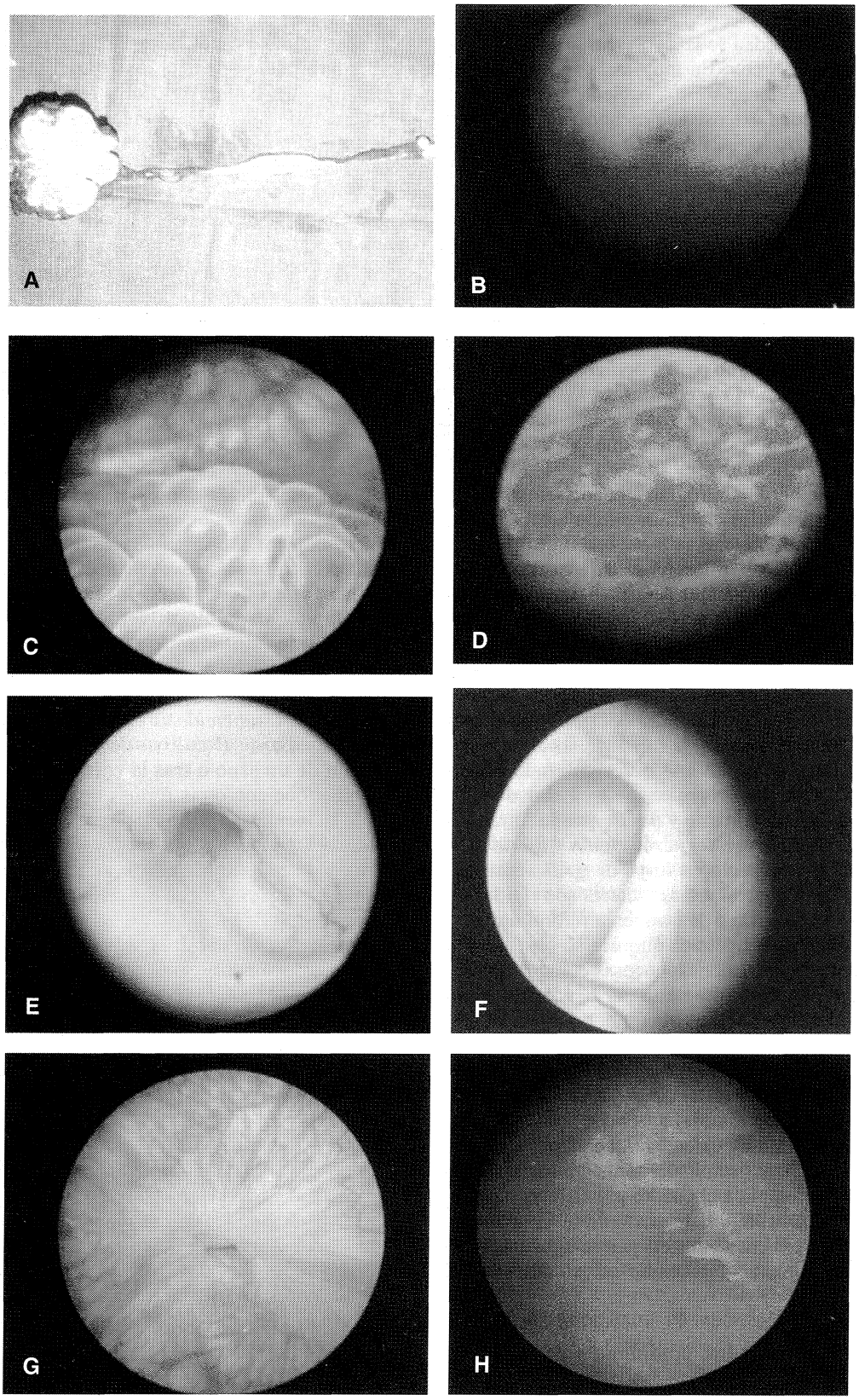


Fig. 21-5. A. Tuberculosis extensa de riñón y uréter con calcificación y formación de estrecheces. **B.** Orificio ureteral con inflamación aguda. **C.** Granulaciones ampollares tuberculosas. **D.** Úlcera tuberculosa aguda. **E.** Uréter tuberculoso en hoyo de golf. **F.** Uréter tuberculoso en hoyo de golf, muy retraído. **G.** Lesión tuberculosa curada. **H.** Cistitis tuberculosa aguda con ulceración.

Es poco frecuente la aparición de TB de la túnica vaginal sin enfermedad del epidídimo o los testículos y con nódulos múltiples a la palpación (Kato, 1970).

Próstata

La TB de próstata es **poco frecuente**, y en muchos casos es diagnosticada por el patólogo o se descubre por casualidad tras una resección transuretral. En casos muy poco frecuentes o fulminantes agudos la enfermedad se disemina con rapidez y la cavitación puede producir un seno perineal (Sporer y Auerback, 1978).

La **vía de la infección es la diseminación hematógena de los microorganismos**, al igual que la infección renal. No hay evidencia de que la infección sea causada por contacto continuo con orina de un riñón con enfermedad activa. Las lesiones avanzadas que destruyen los tejidos pueden producir reducción del volumen de semen, un signo que puede contribuir al diagnóstico (Lattimer y Wechsler, 1978). La glándula aparece nodular, casi nunca sensible y pocas veces aumentada de tamaño a la palpación. Las zonas blandas son en extremo infrecuentes. Tras la confirmación del diagnóstico se debe administrar al paciente un curso completo de terapéutica química.

Tuberculosis genital

La **transmisión de TB genital del hombre a mujer es muy poco frecuente**; Lattimer y col., (1954) solo hallaron 8 informes en la literatura médica. Esto es sorprendente, pues muchos varones con TB genital tienen *M. tuberculosis* en el semen. En un estudio más reciente sobre los esposos de 229 mujeres con TB demostrada del tracto genital (Sutherland y col., 1982) 16 esposos tenían antecedentes de diversos tipos de TB. Se realizaron exámenes urológicos en 128 esposos, y se halló TB genitourinaria activa en el 3,9%. Al igual que en estos casos, el diagnóstico de la enfermedad en el hombre solo se puede lograr después de la aparición de la lesión en la pareja femenina.

Tuberculosis de pene

La TB de pene es una manifestación muy infrecuente de la enfermedad. Para 1971, solo se habían informado 139 casos en la bibliografía (Lal y col., 1971). Hace muchos años no era infrecuencte hallarlo como complicación de la circuncisión ritual, debido a que era habitual que quienes efectuaban la intervención, muchos con TB pulmonar abierta, succionaran el pene circuncidado (Lewis, 1946).

La TB primaria de pene aparece tras el contacto por coito con microorganismos ya presentes en el tracto genital femenino o por contaminación con ropas infectadas (Narayana y col., 1976; Agarwalla y col., 1980). En la mayoría de los casos, la lesión aparece como una úlcera superficial del glande. Desde el punto de vista clínico no se puede distinguir de una patología maligna, si bien puede progresar hasta causar cavernosidades tuberculares que afectan la uretra (Veukataramaiah y col., 1982). Con escasa frecuencia, la lesión aparece como un nódulo sólido (Baskin y Mee, 1989) o como cavernosidades ulceradas (Ramesh y Vasanthi, 1989). El diagnóstico se confirma por biopsia. Todas las lesiones responden con rapidez a la quimioterapia antituberculosa.

Tuberculosis de la uretra

La TB de la uretra es muy infrecuente. Symes y Blandy (1973) informaron solo 16 casos en la literatura médica. Es causado por la diseminación de algún otro foco del tracto genital. Es difícil comprender su escasa frecuencia, debido a la casi constante exposición de la uretra a la orina infectada. La presentación puede ser aguda o crónica. En la fase aguda hay secreción uretral con compromiso del epidídimo, la próstata y otras partes del tracto renal. El diagnóstico no es difícil, porque siempre se aíslan los microorganismos. El tratamiento inicial es la terapéutica química intensiva.

En la condición patológica crónica el diagnóstico es difícil, pues la enfermedad se presenta como una obstrucción uretral. La enfermedad puede ser latente, pero invariablemente hay antecedentes de TB, aunque puede haber aparecido muchos años antes. El manejo de este tipo de estrechamiento es igual que el de cualquier otro estrechamiento uretral, y se debe administrar un curso de tratamiento antituberculoso en cuanto se confirma el diagnóstico. En ocasiones solo se llega al diagnóstico después de que el tratamiento quirúrgico del estrechamiento haya reactivado un foco latente. En la actualidad, la uretroromía interna ocupa un lugar definido en el tratamiento inicial de los estrechamientos uretrales tuberculosos crónicos.

DIAGNÓSTICO

Características clínicas

Los urólogos deberían considerar siempre **el diagnóstico de TB genitourinario en un paciente que presente síntomas urinarios vagos durante períodos prolongados, para los que no haya una causa obvia** (García-Rodríguez y col., 1994). Los síntomas y signos de TB genitourinaria varían en intensidad y duración. Las incidencias en cuanto a edad y sexo se mantienen sin variaciones desde hace muchos años, con un predominio masculino sobre femenino en una proporción de 2:1. La mayoría de los pacientes tienen entre 20 y 40 años. **La TB genitourinaria es muy poco frecuente en niños**, dado que los síntomas de TB renal no aparecen hasta 3 a 10 años después de la infección primaria (Ustvedt, 1947). **En consecuencia, es poco probable detectar la patología en un niño menor de 5 años** (Chattopadhyay y col., 1997).

Por lo general, el paciente refiere **micción indolora frecuente**, al principio solo por la noche, pero luego también durante el día. La urgencia es infrecuente, salvo en los casos de compromiso vesical extenso. **La orina suele ser estéril**, y en una proporción elevada de pacientes contiene leucocitos. Sin embargo, hasta el 20% de los pacientes no presentan leucocitos en la orina (Gow, 1976). Por lo general los síntomas son intermitentes y aparecen

durante cierto tiempo antes de que el paciente consulte al médico.

En solo el 10% de los pacientes hay hematuria franca, pero **hay hematuria microscópica en hasta el 50% de los pacientes.** El dolor renal y suprapúbico es un síntoma poco frecuente y por lo general significa que hay extenso compromiso renal y vesical. El dolor suprapúbico se acompaña siempre de micción muy frecuente. Los cólicos ureterales son poco comunes y se producen solo si una pequeña escama de calcificación o un coágulo descienden por el uréter.

La hemospermia es un síntoma de presentación infrecuente (Gow, 1976). Sin embargo, Yu y col. (1977) informaron una incidencia del 11% en 65 pacientes con TB revisados durante un período de 10 años. Todos estos pacientes presentaban otra evidencia clínica de TB genitourinaria. Siempre se debe considerar esta patología en pacientes con episodios repetidos de hemospermia como único síntoma de presentación, aunque no haya otra evidencia de TB genitourinaria.

La cistitis recurrente también es un signo de alarma. Si no se confirma la causa y los síntomas persisten o recurren se debe repetir la investigación, dado que *M. tuberculosis* muestra una notoria dificultad de aislamiento de la orina cuando solo se encuentran lesiones pequeñas.

En algunos pacientes, el único síntoma de presentación es una tumefacción testicular dolorosa. Dado que a menudo es difícil diferenciar entre TB y orquiepididimitis inespecífica, en ausencia de cambios radiológicos y senos cutáneos se debe analizar la primera orina de la mañana.

En casos muy infrecuentes, el diagnóstico es un hallazgo incidental que se obtiene tras la resección transuretral de la próstata, cuando el patólogo informa focos de TB. Puede haber evidencia o no de enfermedad en otras partes del tracto urinario, pero todos estos pacientes requieren un curso completo de quimioterapéutica antituberculosa.

Por último, el hecho de que los síntomas de presentación puedan ser mínimos no refleja de ninguna manera la verdadera naturaleza de la patología, que puede estar avanzada y de larga duración, incluso con muy escasos síntomas.

Prueba de tuberculina

La prueba de tuberculina se realiza mediante la inyección intradérmica de un **derivado proteico purificado de tuberculina**. Se desarrolla una reacción inflamatoria en el sitio, que alcanza un máximo entre **48 y 72 horas tras la inyección. Esta reacción consiste de una zona central indurada, rodeada por una zona de eritema; se evalúa por medición del diámetro de la zona indurada**. La capacidad de respuesta de una persona a la concentración local de la inyección puede estar disminuida por una patología maligna, deficiencias nutricionales, terapéutica con esteroides, irradiación y SIDA.

Los **CDC recomiendan tres puntos de corte para definir una reacción de tuberculina positiva: inducación de 5 mm o mayor, 10 mm o mayor y 15 mm o mayor** (Centers for Disease Control and Prevention, 2000).

Cuadro 21-3. *Criterio de positividad de tuberculina, por grupo de riesgo*

Reacción ≥ 5 mm de induración
Personas HIV positivas
Contactos recientes con pacientes tuberculosos (TB)
Cambios fibróticos en radiografías de tórax consistentes con TB anterior
Pacientes con trasplantes de óganos y otros pacientes inmunosuprimidos (que reciben el equivalente a ≥ 15 mg/día de prednisona durante 1 mes o más)*
Reacción ≥ 10 mm de induración
Inmigrantes recientes (es decir, dentro de los últimos 5 años) de países con prevalencia elevada
Drogadictos de drogas intravenosas
Residentes y empleados† de los siguientes ambientes congregados de alto riesgo: cárceles y prisiones, geriátricos y otros complejos habitacionales a largo plazo para ancianos, hospitales y otros centros de atención de la salud, residencias para pacientes con SIDA y albergues para personas sin hogar
Personal de laboratorios de micobacterias
Personas con las siguientes condiciones clínicas, que las colocan en situación de alto riesgo: silicosis, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, algunos trastornos hematológicos (p.ej., leucemias y linfomas) otras enfermedades malignas específicas (p.ej., carcinoma de la cabeza, o el cuello y los pulmones), pérdida de peso ≥ 10% del peso corporal ideal, gastrectomía y *bypass* yeyunoileal
Niños menores de 4 años o lactantes, niños mayores y adolescentes expuestos a adultos en situación de alto riesgo
Reacción ≥ 15 mm de induración
Personas sin factor de riesgo de TB

* El riesgo de TB en pacientes tratados con corticosteroides aumenta con dosis mayores y de mayor duración.
† Para personas en baja situación de riesgo y sometidas a prueba al inicio del empleo, se considera positiva una reacción ≥ 15 mm.
Según Centers for Disease Control and Prevention: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rept 2000;49(RR-6):24.

En el cuadro 21-3 se identifican las personas referidas en estos puntos de corte.

Se entiende que una reacción positiva indica infección previa de la persona, pero no se puede considerar como indicación de enfermedad tuberculosa activa o que los síntomas sean causados por TB. La infección por *M. tuberculosis* es mucho más frecuente que la enfermedad no tuberculosa en un paciente con una prueba de tuberculina positiva. Las indicaciones y los regímenes para el tratamiento de una TB latente se detallan en un informe (Centers for Disease Control and Prevention, 2000).

Examen de orina

En la orina se buscan eritrocitos y leucocitos, y se registran el pH y la concentración. También se hacen cultivos para microorganismo como *E. coli*. No son frecuentes las infecciones bacterianas secundarias a TB, que solo se encuentran en el 20% de los casos. **El hallazgo urinario clásico es la "piuria estéril" en el análisis de orina de rutina y el urocultivo.**

Se deben cultivar por lo menos tres, pero de preferencia cinco muestras consecutivas de la primera orina de la mañana, cada una de ellas en dos picos de flau-

ta: 1) un **medio de cultivo simple de Löwenstein-Jensen** para aislar *M. tuberculosis*, bacillo de Calmette-Guérin (BCG) y las micobacterias no tuberculosas ocasionales y 2) un **medio pirúvico con huevo que contenga penicilina** para identificar *M. bovis*, que es parcialmente anaerobio y desarrolla por debajo de la superficie del medio de cultivo. Tiene particular importancia recolectar todas las muestras en recipientes estériles, dado que los recipientes no estériles pueden estar contaminados con bacterias ambientales. *M. xenopi* es un causal común debido a que es termófilo y sobrevive en los sistemas de agua caliente de los hospitales.

Se debe sembrar cada muestra de orina lo antes posible después de la recolección, dado que cuanto más tiempo esté la orina en contacto con los microorganismos, menor es la probabilidad de que desarrolle la micobacteria (Bjornesjo, 1956). En la actualidad se dispone de métodos diagnósticos más modernos, que se deben usar siempre que sea posible (Salfinger y Pfyffer, 1994). Entre ellas se incluyen las técnicas de luciferasa y de fluorescencia, en las cuales las muestras se tiñen con auramina o rodamina y se analizan mediante microscopia de fluorescencia. Se piensa que el último método aumenta las probabilidades de detectar bajas cantidades de microorganismos. El método de cultivo radiométrico se basa sobre la liberación de dióxido de carbono radiactivo, que se detecta mediante un instrumento especial. También se puede utilizar para estudiar la sensibilidad a fármacos.

La prueba de *p*-nitro-*a*-acetilamino-β-hidroxipropriofenol se utiliza para diferenciar *M. tuberculosis* de micobacterias no tuberculosas. Se distingue la diferencia entre el segundo y el quinto día de iniciado el cultivo. En la actualidad se dispone de pruebas de confirmación de los cultivos mediante sondas de DNA para distintas micobacterias, lo que permite la especificación de especie al cabo de pocas horas. Por último, la cromatografía líquida de alto rendimiento detecta diferencias cualitativas y cuantitativas en el espectro de los ácidos micólicos presentes en la pared celular. La cromatografía líquida de alto rendimiento es un método confiable para la identificación de especies micobacterianas, y ofrece una identificación rápida y sencilla.

RADIOLOGÍA

Existen varias revisiones sobre los distintos procedimientos de diagnóstico por imágenes de TB genitourinaria (Chung y col., 1997; Wang y col., 1997; Valentini, 1998; Engin y col., 2000).

Radiografías simples

Las radiografías simples de las vías urinarias son importantes, pues pueden mostrar calcificaciones de las zonas renales y del tracto genitourinario inferior. Las calcificaciones tuberculosas ureterales son muy poco frecuentes, a menos que haya extensa calcificación renal, pero se debe distinguir de la que se observa en la esquistosomiasis. En la primera, toda la calcificación es intraluminal y aparece como un molde del uréter, que está engrosado y no dilatado (Hartman y col., 1977). En la esquistosomiasis, la calcificación es mural y por lo general el uréter aparece dilatado y tortuoso. Rara vez se produce calcificación en la pared vesical y las vesículas seminales. Un absceso calcificado del psoas puede simular una calcificación renal, y se debe obtener un urograma intravenoso si hay dudas sobre el diagnóstico. También se obtienen radiografías simples de tórax y de médula espinal para descartar cualquier evidencia de enfermedad pulmonar o espinal antigua o activa.

Urograma intravenoso

La incorporación del urograma intravenoso ha representado un importante avance en la investigación de las anomalías de las vías renales, y en la actualidad es una práctica estándar. Debido a ello, la pielografía retrógrada ha pasado a ser un método de investigación casi innecesario e infrecuente en TB genitorunaria. Se puede combinar la tomografía computarizada con un urograma intravenoso, si se requiere información más precisa. Además, la endoscopia con intensificación de imagen permite el estudio dinámico del uréter enfermo, en particular en las uniones pieloureterales. Esta información funcional referida al peristaltismo ureteral es una parte definida de la investigación de la anomalía ureteral, dado que orienta sobre la extensión de la patología, la actividad peristáltica, el grado de fibrosis presente y la longitud del estrechamiento, en particular en la unión vesicoureteral.

La lesión renal puede aparecer como una distorsión de un cáliz (fig. 21-6), **como un cáliz fibrosado y ocluido por completo (pérdida del cáliz por estenosis infundibular)** (fig. 21-7) (Sherwood, 1980), **como múltiples pequeñas deformidades del cáliz, o como severa destrucción del cáliz y el parénquima** (fig. 21-8).

Puede haber calcificación. Siempre se asocia con una lesión del cáliz, y puede ser mínima o extensa. A veces, una o, en muy raras ocasiones, ambas mitades de un riñón duplicado están afectadas. Cualquier calcificación renal que no sea definida debería alertar al médico sobre la posibilidad de una infección tuberculosa subyacente.

Un riñón no funcionante o con enfermedad extendida indica enfermedad tuberculosa irreversible. **La ureteritis tuberculosa se manifiesta por dilatación por encima de un estrechamiento ureterovesical o, si la enfermedad está más avanzada, por un uréter fibrótico rígido con múltiples estrechamientos.**

La fase cistográfica del urograma intravenoso puede brindar valiosa información sobre la condición de la vejiga, que puede ser **pequeña y estar contraída (vejiga en dedal)** (fig. 21-9). O irregular, con defectos de llenado y asimetría vesical.

Pielografía retrógrada

Como ya se observó, en la actualidad la pielografía retrógrada rara vez es necesaria, pero existen dos indicaciones para su uso. **La primera es el estrechamiento del extremo inferior del uréter, cuando es necesario tra-**

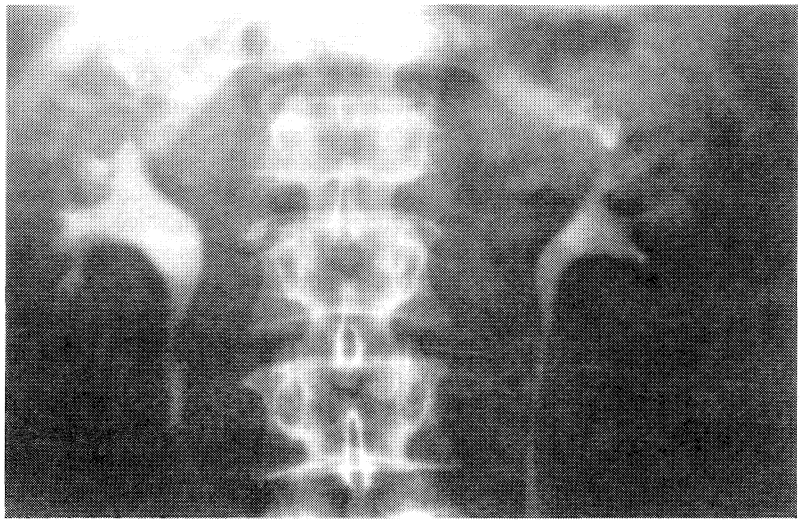


Fig. 21-6. Distorsión del polo superior derecho del cáliz con el típico aspecto estrellado.

tar de delinear: 1) la longitud del estrechamiento y 2) el grado de destrucción y de dilatación por encima del estrechamiento. El examen se efectúa bajo visión directa, mediante un intensificador de imagen. El agente de contraste se introduce mediante un catéter con un bulbo en el extremo, de Braasch o de Chevassu, con la punta insertada en el orificio ureteral. Al igual que en el urograma intravenoso, es importante combinar un estudio dinámico con el examen, a fin de evaluar la función ureteral.

La segunda indicación de la pielografía retrógrada es la cateterización ureteral, que se puede requerir para obtener muestras de orina para cultivo de cada riñón, si no se tiene certeza sobre el lado del cual provienen los microorganismos. En estos casos se pasa un catéter Fr N°4 a través de la pelvis renal. Para incrementar la producción de orina se administra furosemida (40 mg) media hora antes de la cistoscopia o, como alternativa, se perfunde manitol (20 g) por vía intravenosa durante el examen.

Pielografía anterógrada percutánea

La pielografía anterógrada percutánea adquiere cada vez más importancia como alternativa de la ureterografía



Fig. 21-7. Cáliz ocluido.

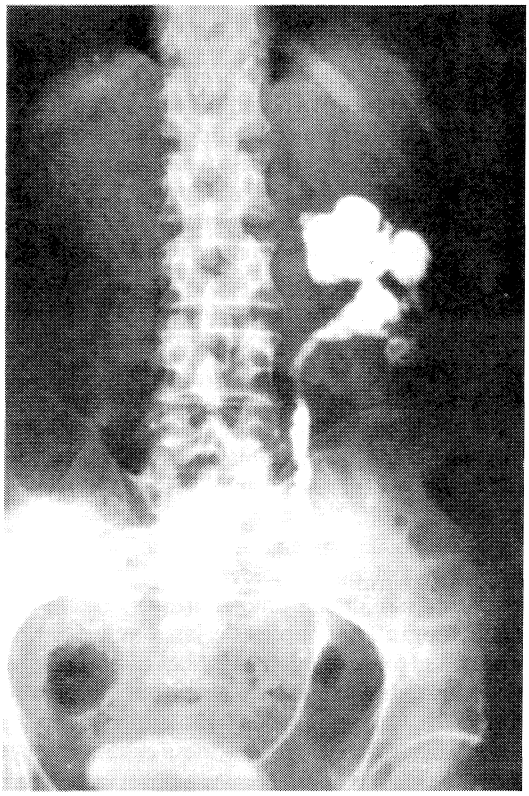


Fig. 21-8. Destrucción severa de cáliz y parénquima.

retrógrada en los casos de riñón hidronefrítico. Tiene particular aplicación en la visualización de un riñón no funcionante, o en la determinación de la condición de todas las vías excretoras por encima de una obstrucción. Se puede utilizar para aspirar el contenido de la pelvis renal para poder realizar un examen diagnóstico. Esta técnica se puede utilizar también para aspirar el contenido de las cavidades tuberculosas, con el fin de estimar la cantidad de fármaco que penetró las paredes.

Arteriografía

La arteriografía es una técnica de investigación radiológica invasiva de valor limitado, y nunca se debe considerar como método de evaluación de rutina en un paciente con TB genitourinaria. En ocasiones se puede utilizar para evaluar el grado de daño del parénquima renal o delinear la circulación arterial, si se intenta realizar una nefrectomía parcial. Además, puede marcar la zona exacta de destrucción de un riñón, a menudo más extensa de lo que sugiere el urograma intravenoso. La arteriografía es importante cuando existe la posibilidad de que coincidan un tumor renal y TB.

Investigación con radionúclidos

El estudio isotópico renal brinda información sobre anomalías del tejido funcional renal y el parénquima. Proporciona detalles sobre la extensión de la enfermedad. Pero la TB renal se distingue bien en el urograma intravenoso, y es dudoso que la investigación con radionúclidos agregue algo a esta investigación. Sin embargo, puede ser de utilidad en la evaluación de la respuesta al tratamiento y la ulterior función renal óptima.

Imagen por resonancia magnética

Los estudios por RM tienen muy escasas aplicaciones en el manejo de TB genitourinaria.

Cistoscopia y ureteroscopia

La endoscopia no es muy importante en el diagnóstico de TB genitourinaria. Sin embargo, tiene cierto espacio en la evaluación de la extensión de la enfermedad o la respuesta a la quimioterapia. En ocasiones, el aspecto de la vejiga sugiere TB extensiva, pero no se pueden aislar *M. tuberculosis* de la orina, y el tracto urinario superior parece normal. En esta situación, el diagnóstico más probable es una cistitis intersticial aguda. Siempre se debe efectuar una endoscopia con el paciente bajo anestesia general con un relajante muscular, para disminuir el riesgo de hemorragia. La fase de llenado vesical se debería efectuar bajo visión directa.

En la actualidad, la ureteroscopia es un procedimiento urológico estándar, y se puede utilizar para estudiar el efecto de la enfermedad sobre el uréter y la pelvis renal, en especial si el orificio ureteral presenta aspecto en hoyo de golf y permite el paso con facilidad del instrumento. Son poco frecuentes las indicaciones para esta técnica, pero agrega otra dimensión al manejo de la enfermedad.

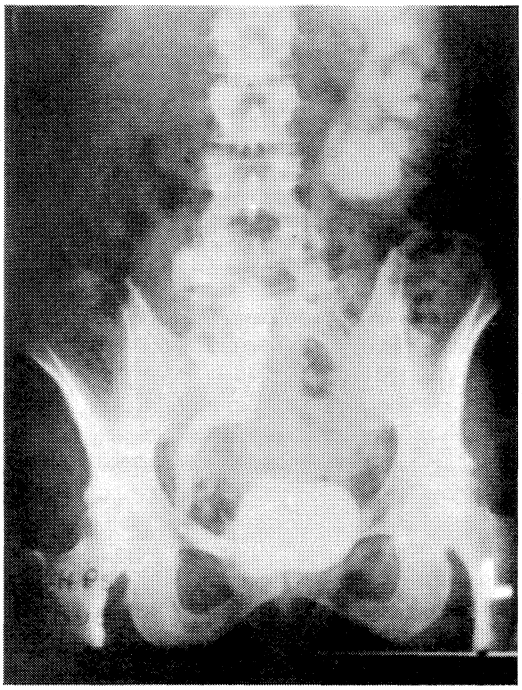


Fig. 21-9. Vejiga irregular contraída, con ambos riñones enfermos, y el derecho ectópico. Nótese el estrechamiento en el extremo inferior del uréter derecho.

Biopsia vesical

La biopsia vesical está contraindicada en presencia de cistitis tuberculosa aguda, incluso si hay zonas de inflamación en la vejiga o cerca del orificio ureteral que sugieren TB. La biopsia solo se acepta en pacientes con tubérculos o úlceras a cierta distancia del orificio ureteral normal, dado que cuando se observan estas lesiones se debe descartar el diagnóstico de carcinoma.

Ecografía y TC

La ecografía tiene utilidad limitada en las investigaciones iniciales de TB genitourinaria. Se puede utilizar para controlar las lesiones renales detectadas en un urograma intravenoso durante el periodo de quimioterapia. Esta técnica no invasiva puede mostrar si la cavidad aumenta o disminuye de tamaño, y así evitar repetidos exámenes radiológicos. También se utiliza para controlar el volumen de una vejiga contraída durante el tratamiento, lo cual tiene valor en la evaluación de la necesidad de incrementar la vejiga.

La TC tiene un valor limitado en la investigación temprana de TB genitourinaria, dado que el urograma intravenoso presenta cuadros tan precisos. La TC puede contribuir en el caso de una lesión intrarrenal difícil o si hay probabilidad de que coexistan un carcinoma renal. Las sutilezas de los cambios ureterales se distinguen mejor con la combinación de un ureterograma y un intensificador de imagen. La TC puede ser de utilidad para delinear vesículas seminales afectadas por la enfermedad, cuando no se pensaba en un principio que estuviesen infectadas (Premkumar y Newhouse, 1988).

Cuadro 21-4. *Mecanismo de acción y resistencia por mutación conocida de los agentes antituberculosos de uso común*

Fármaco	*Mecanismo de acción*	*Sitio de resistencia por mutación (gen)*
Isoniacida	Inhibe la síntesis de ácido micólico	*inhA* (región reguladora)(gen del ácido micólico)
	Enzima catalasa-peroxidasa	*katG* (gen de catalasa-peroxidasa)
Rifampicina	Inhibe la polimerización de RNA	*rpoB* de subunidad β (gen de RNApolimerasa)
Pirazinamida	Inhibe la síntesis de ácidos grasos	*pncA* (gen de pirazinamidasa)
Etambutol	Inhibe la síntesis de la pared celular (bloquea la arabinosiltransferasa)	*embB* (gen de enzima arabinosiltransferasa)
Estreptomicina	Inhibe la síntesis de proteínas	*rpsL* (gen de proteína S12 ribosomal); gen de RNA ribosomal 16-S
Amikacina	Inhibe la síntesis de proteínas	gen de RNA ribosomal 16-S (sitio de unión de amikacina?)
Capreomicina	Inhibe la síntesis de la pared celular	Desconocido
Quinolonas	Inhibe la estructura de DNA	*GyrA* (gen de girasa A)

Según Wallace RJ (h.): Antimicrobial Agents. En Bennett JE, Dolin R (eds): Mandell and Bennet's Principles and Practices of Infectious Diseases, 5º ed. Filadelfia, Churchill Livingstone, 2000, p. 438; y Zimhony O, Cox JS, Welch JT, y col.: Pyrazinamide inhibits the eukaryotic-like fatty acid synthetase I (FASI) de *Mycobacterium tuberculosis*. Nat Med 2000;6:1043.

FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS

Los fármacos antituberculosos de primera línea son INH, rifampicina, pirazinamida, estreptomicina y etambutol. Los primeros cuatro agentes son bactericidas, lo que contribuye a su efectividad. En el cuadro 21-4 se muestran los mecanismos de acción y las resistencias por mutación conocidas de estos fármacos.

Isoniacida

La INH (hidracida del ácido isonicotínico) se introdujo en 1952. Es muy activa contra *M. tuberculosis* e inhibe la mayoría de las cepas con una concentración de 0,2-1 μg/mL. Es bactericida a concentraciones mayores. Inhibe la síntesis de ácidos micólicos por *M. tuberculosis* al afectar la enzima micolasasintetasa, que es exclusiva de las micobacterias (véase cuadro 21-4). La concentración inhibitoria contra esta enzima es baja y comparable a la concentración inhibitoria mínima (CIM) de isoniacida contra *M. tuberculosis* (Kucers y Bennett, 1979).

Parte de la INH se excreta sin cambios por los riñones, pero la mayoría se excreta en la forma inactiva acetilisoniacida. El 70% del total de INH administrado se excreta por los riñones (Mitchell y col., 1976). Tiene amplia distribución en el organismo, y en los tejidos corporales se alcanzan niveles similares a los séricos. Por lo general no es necesario modificar las dosis en la insuficiencia renal, pero se recomienda en la insuficiencia hepática, en especial en personas que son acetiladores hepáticos lentos. El fármaco atraviesa con facilidad el material caseoso e ingresa en los macrófagos (Bennett y col., 1977). No se observa resistencia cruzada con rifampicina.

INH se asocia con "toxicidad" hepática en el 10 al 20% de los pacientes, por lo general bajo la forma de elevaciones asintomáticas de los niveles de transaminasas. Esto ocurre tras 6 a 8 semanas de terapéutica y se puede normalizar al continuar el tratamiento con INH. Se recomienda a los pacientes discontinuar la terapéutica con INH si aparecen síntomas que sugieren hepatitis (fatiga, náuseas, anorexia), dado que se ha informado necrosis hepática severa (Kopanoff y col., 1978). **La neuropatía periférica en los pacientes que reciben dosis de INH superiores a las estándar se debe al incremento de la excreción de piridoxina, y se previene mediante la administración diaria de terapéutica complementaria con piridoxina (vitamina B6) por vía oral.**

Rifampicina

La rifampicina pertenece al grupo de antibióticos aislados de *Streptomyces mediterranei*. Es muy activa contra *M. tuberculosis*, con CIM de 2 μg/mL o inferior. La rifampicina actúa por inhibición de la síntesis de RNA bacteriano, al inhibir la RNApolimerasa dirigida por DNA de las bacterias sensibles (Hartmann y col., 1976). La rifampicina es liposoluble, por lo que ingresa en los macrófagos. Es excretada por la orina; con una dosis de 600 mg por vía oral se alcanzan concentraciones pico de 100 μg/mL en la orina tras 8 horas, y se detecta una concentración letal para las micobacterias durante 36 horas (Kunin y col., 1969). Los regímenes que contienen rifamipicina inducen la eliminación de los microorganismos del esputo 2 semanas antes que los regímenes que carecen del fármaco.

La hepatotoxicidad es la principal reacción adversa de la rifampicina (Wallace, 2000). La insuficiencia hepática requiere una disminución moderada de la dosis, pero se pueden administrar dosis completas en la insuficiencia renal. **Se observan significativas interacciones farmacológicas entre rifampicina y más de 100 fármacos, entre ellos anticonceptivos orales, corticosteroides y numerosos fármacos antirretrovirales** (Strayhorn y col., 1997). Las interacciones entre fármacos tienen lugar sobre todo entre rifampicina y otros fármacos metabolizados por el sistema hepático de citocromo P-450.

Estreptomicina

La estreptomicina se aisló de *Streptomyces griseus* en 1944. Pertenece a un grupo de antibióticos denominados aminoglucósidos. La CIM habitual para *M. tuberculosis* es de 8 μg/mL. Al igual que otros aminoglucósidos, interfiere con la síntesis de proteínas bacterianas por su capacidad para unirse a una proteína o proteínas particulares de la unidad 30S de los ribosomas bacterianos, por

lo que se producen proteínas defectuosas (Luzzatto y col., 1968). Atraviesa las paredes de los abscesos tuberculosos en concentraciones letales, incluso el material caseoso (Fellander y col., 1952). La estreptomicina difunde también con rapidez a los tejidos del organismo, y es excretada por filtración glomerular. No es activa contra micobacterias intracelulares. Se obtienen concentraciones elevadas en la orina (200-400 μg/mL tras inyectar 1g IM) que duran un período de 24 horas después de la inyección. Los aislamientos resistentes a estreptomicina no son resistentes a otros aminoglucósidos. **La estreptomicina es ototóxica, pero este fenómeno es reversible si se interrumpe la administración del fármaco inmediatamente después de la aparición de los síntomas.**

Pirazinamida

La pirazinamida es un derivado de la nicotinamida, fue sintetizado en 1952 y se observó que poseía cierta actividad contra *M. tuberculosis*, en especial en medio ácido. La CIM habitual es 25 μg/mL, pero solo se logra si se estudia el fármaco en un medio ácido, con pH 5,5. En apariencia, el mecanismo de acción incluye la inhibición de la acidograsosintetasa I de *M. tuberculosis* (Zimhony y col., 2000). Su actividad se ve estimulada en un medio con pH inferior a 5,5. La pirazinamida se excreta por la orina; la concentración en orina alcanza un pico a las 2 horas, y luego desciende en forma exponencial durante 48 horas. La vida media es de 9 horas (Elland, 1969), pero la concentración letal se mantiene en la orina tras una dosis única de 1 g, durante hasta 36 horas, lo que permite la dosificación una vez al día (Stollmeyer y col., 1968). Tras dosis mayores de las recomendadas en la actualidad se informaron casos previos de hepatotoxicidad en hasta el 15% de los pacientes (McLeod y col., 1959). Son comunes las náuseas y los vómitos.

Etambutol

Se descubrió el etambutol en 1961, y se determinó su elevado grado de actividad antituberculosa. Las CIM son de 1-2 μg/mL, y rara vez superiores a 5 μg/mL. Etambutol es activo contra cepas de *M. tuberculosis* resistentes a INH y otros fármacos antituberculosos de uso común. Se absorbe bien tras la administración por vía oral, con una dosis normal de 25 mg/kg de peso corporal. El nivel sérico pico de alrededor de 5 μg/mL se alcanza en unas 4 horas. Cerca del 80% se excreta por la orina como fármaco activo sin modificaciones, y esta excreción tiene lugar dentro de las 24 horas de la administración. Se alcanzan elevadas concentraciones del fármaco activo en la orina. El etambutol parece ingresar a las células e inhibir la síntesis de la pared celular micobacteriana. Ejerce su máximo efecto inhibidor contra las micobacterias a pH neutro. **El etambutol causa neuritis retrobulbar con escasa frecuencia y se debe interrumpir si ocurren cambios oculares.** Los cambios de la agudeza visual y en la percepción de los colores verde y rojo son hallazgos tempranos, y se deben controlar estos parámetros como línea basal y cada 4 a 6 semanas.

REGÍMENES DE TRATAMIENTO PARA INFECCIONES SENSIBLES A FÁRMACOS

Llama la atención considerar que antes de la aparición de la quimioterapia moría el 50% de las personas con TB pulmonar activa dentro de los 2 años siguientes, y que la TB fue responsable de alrededor del 25% de todas las muertes de adultos en Europa durante el comienzo de la Revolución Industrial (Styblo, 1980). En la actualidad, a pesar de las confusas variables de los deteriorados sistemas de atención de la salud en las regiones con disturbios civiles, la resistencia a fármacos y el SIDA, la mortalidad sería poco importante si el tratamiento fuera rápido y adecuado, y si se cumplieran las prescripciones de administración de los medicamentos. Las pruebas de sensibilidad de los fármacos antimicobacterianos se deberían llevar a cabo para todas las cepas aisladas, y en muchos pacientes está indicada la terapéutica con observación directa.

La piedra angular de la terapéutica antituberculosa es el tratamiento con fármacos múltiples, con el fin de disminuir su duración y la probabilidad de desarrollo de microorganismos resistentes a los fármacos. La duración de la terapéutica química ha disminuido de 2 años a menos de 6 meses, en algunos casos, desde la disponibilidad en el comercio de rifampicina y otros agentes más novedosos. El uso de citocinas coadyuvantes, entre ellas interferón-γ, interleucina-2 (IL-2), factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos e IL-12, puede acortar aun más la duración del tratamiento y superar la resistencia a fármacos (Holland, 2000).

La terapéutica ha pasado a ser cada vez más compleja, y el Manual 2000 de terapéutica antimicrobiana de *The Medical Letter* (*The Medical Letter Handbook of Antimicrobial Therapy 2000*) enumera 18 fármacos de primera y segunda líneas (cuadro 21-5). Por ello es prudente que incluso los "expertos" consulten las fuentes más confiables y actuales para obtener información actualizada respecto de dosificación, toxicidad, interacciones farmacológicas y uso en situaciones especiales (p. ej., embarazo, insuficiencia renal, lactancia) (Bartlett, 2000: Gilbert y col., 2000; The Medical Letter, 1000; Wallace, 2000).

En la actualidad se dispone de abundante evidencia en respaldo de que **los regímenes de 6 meses son eficaces para la mayoría de las formas de TB, con excepción de TB diseminada, osteomielitis TB y meningitis TB. El factor común en estos regímenes de 6 meses es el uso inicial de rifampicina, INH y pirazinamida.** En una combinación de estudios realizados en África Oriental y Singapur, y en un segundo estudio de la Asociación británica del tórax (*British Thoracic Association*), se trató un total de 422 pacientes durante 6 meses, y solo 4 pacientes (1%) presentaron recurrencias bacteriológicas (Fox, 1981). Todos estos pacientes recibieron dosis diarias de estreptomicina, INH, rifampicina y pirazinamida durante los primeros 2 meses, seguidos de INH, rifampicina y pirazinamida, o por INH y rifampicina durante otros 4 meses. Además, estudios en Hong Kong demostraron que la combinación de estreptomicina, INH, rifampicina y pirazinamida, administrada tres veces por semana durante 6 meses, tenía igual efectividad, con una

Cuadro 21-5. *Fármacos antituberculosos actuales*

Fármaco	*Dosis para adultos (diaria)*	*Principales efectos adversos*
Isoniacida (INH)*†	300 mg oral, IM	Hepatotoxicidad, neuropatía periférica
Rifampicina (Rifadin®, Rimactane®)*‡	600 mg oral, IV	Hepatotoxicidad, síndrome símil gripal
Rifabutin (Mycobutin®)	150 a 300 mg oral	Hepatotoxicidad, síndrome símil gripal, iritis
Rifapentina (Priftin®)§	600 mg oral, dos veces por semana	Hepatotoxicidad, hiperuricemia
Pyrazinamida‖	1,5 a 1,5 g oral	Artralgias, hepatotoxicidad, hiperuricemia
Etambutol (Myambutol®)¶	15-25 mg/kg oral	Neuritis óptica
Estreptomicina**	15 mg/kg IM	Toxicidad vestibular y auditiva, daño renal
Combinaciones		
Rifamato (isoniacida 150 mg, rifampicina 300 mg)	2 comprimidos	
Rifater (isoniacida 50 mg, rifampicina 150 mg, pirazinamida 300 mg)	≤44 kg: 4 comprimidos 45-54 kg: 5 comprimidos ≥55 kg: 6 comprimidos	
Fármacos de segunda línea		
Capreomicina (Capastat®)	15 mg/kg IM	Toxicidad auditiva y vestibular, daño renal
Kanamicina (Kantrex® y otros)	15 mg/kg IM, IV	Toxicidad auditiva, daño renal
Amikacina (Amikin®)	15 mg/kg IM, IV	Toxicidad auditiva, daño renal
Cicloserina (Seromycin® y otros)††	250-500 mg dos veces por día oral	Síntomas psiquiátricos, convulsiones
Etionamida (Trecator-SC®)	250-500 mg dos veces por día oral	Toxicidad gastrointestinal y hepática, hipotiroidismo
Ciprofloxacina (Cipro®)	500-750 mg dos veces por día oral	Náuseas, dolor abdominal, desasosiego, confusión
Ofloxacina (Floxin®)	300-400 mg dos veces por día o 600-800 mg oral	Náuseas, dolor abdominal, desasosiego, confusión
Levofloxacina (Levaquin®)	500-1.000 mg	Náuseas, dolor abdominal, desasosiego, confusión
Gatifloxacina (Tequin®)‡‡	400 mg	Náuseas, dolor abdominal, desasosiego, confusión
Moxifloxacina (Avelox®)‡‡	400 mg	Náuseas, dolor abdominal, desasosiego, confusión
Ácido aminosalicílico (PAS; Paser®)	4 g dos veces por día oral	Alteraciones gastrointestinales

* Hay preparaciones IV de isoniacida y rifampicina.
† Para uso intermitente tras unas pocas semanas a meses de tratamiento diario la dosis es de 15 mg/kg (máx. 900 mg) dos veces/semana para adultos. Se debe dar piridoxina para prevenir neuropatías en pacientes desnutridos o embarazadas, y en los que tienen infección por HIV, alcoholismo o diabetes.
‡ Para uso intermitente tras unas pocas semanas o meses de tratamiento diario, la dosis es de 600 mg dos veces/semana.
§ Para uso intermitente, 600 mg dos veces/semana los primeros 2 meses, seguido de 600 mg una vez por semana. Se ha informado resistencia a rifampicina en pacientes infectados por HIV y tratados con isoniacida y rifapentina semanal (A Vernon y col.: Lancet, 1999;353:1843.)
‖ Para uso intermitente tras unas pocas semanas a meses de tratamiento diario, la dosis es de 2,5-3,5 g dos veces/semana.
¶ Por lo general no recomendado para niños cuando no se puede controlar la agudeza visual. Algunos médicos clínicos usan 25 mg/kg/día durante los primeros 1-2 meses, o más, si el microorganismo es resistente a isoniacida. Se reduce la dosis si disminuye la función renal. Para uso intermitente tras unas pocas semanas a meses de tratamiento diario, la dosis es de 50 mg/kg dos veces/semana.
** Cuando se administran fármacos por vía oral todos los días, por lo general se da estreptomicina 5 veces/semana (15 mg/kg, o un máximo de 1 g/dosis) durante un periodo inicial de 2-12 semanas, y luego (en caso de necesidad) 2-3 veces/semana (20-30 mg/kg, o una dosis máxima de 1,5 g/semana). Para pacientes > 40 años se reduce la dosis a 500-750 mg 5 veces/semana y 20 mg/kg cuando se administra dos veces/semana. Algunos médicos clínicos pasan a una dosis menor a los 60 años, en lugar de a los 40. Se debe disminuir la dosis si disminuye la función renal.
†† Algunos autores recomiendan piridoxina 50 mg cada 250 mg de cicloserina, a fin de disminuir la incidencia de efectos neurológicos adversos.
‡‡ No hay datos clínico publicados sobre la dosis para tuberculosis.
Según Abramowicz M (ed): The Medical Letter Handbook of Antimicrobial Therapy 2000, Drugs for Tuberculosis, New Rochelle, NY, The Medical Letter, Inc., 2000, p. 6-71.

tasa de reincidencias bacteriológicas de solo el 1% (Hong Kong Chest Service, 1981, 1989).

Para el tratamiento de TB pulmonar sensible a fármacos, son medicamentos de elección rifampicina, INH y pirazinamida durante los primeros 2 meses de tratamiento, seguidos de rifampicina e INH en forma continua, tres veces por semana o dos veces por semana, con una duración total del curso de 6 a 9 meses (The Medical Letter, 2000). **Las actuales recomendaciones de CDC y la Sociedad Estadounidense del Tórax** (*American Thoracic Society*) **consisten en tratar los pacientes con TB genitourinaria sensible a fármacos que cumplen con el tratamiento durante 6-9 meses** (Iseman, 2000). Se han utilizado regímenes más cortos. En el capítulo sobre TB de la edición anterior de este texto, Gow (1998) recomienda un curso de 4 meses que utilizó con "una única recidiva en más de 200 pacientes con tuberculosis genitourinaria". Sin embargo, hasta que esta experiencia haya sido convalidada por otros investigadores es prudente tratar durante al menos 6 meses. En la figura 21-10 se presenta una modificación del esquema de Gow (1998) para el manejo de TB genitourinaria. Se administran dosis diarias de INH y rifampicina durante 2 meses, seguido de rifampicina e INH tres veces por semana durante 4 meses.

Todos los fármacos se deben administrar en una dosis, y se pueden ingerir juntos por la noche, justo antes de acostarse, con leche o sin ella. Se ha observado que ésta es la mejor forma de lograr máxima tolerancia del paciente (Israili y col., 1987). La estreptomicina no agrega nada a los otros tres fármacos en la fase inicial. Gow (1998) sugirió que se administre durante los 2 meses iniciales de tratamiento en casos de enfermedad extendida con síntomas vesicales severos, debido a sus elevadas concentraciones en orina. También pueden ser de utilidad los esteroides en casos de cistitis tuberculosa aguda. La prednisolona, al menos 20 mg tres veces al día administrados con los cuatro fármacos antituberculosos durante

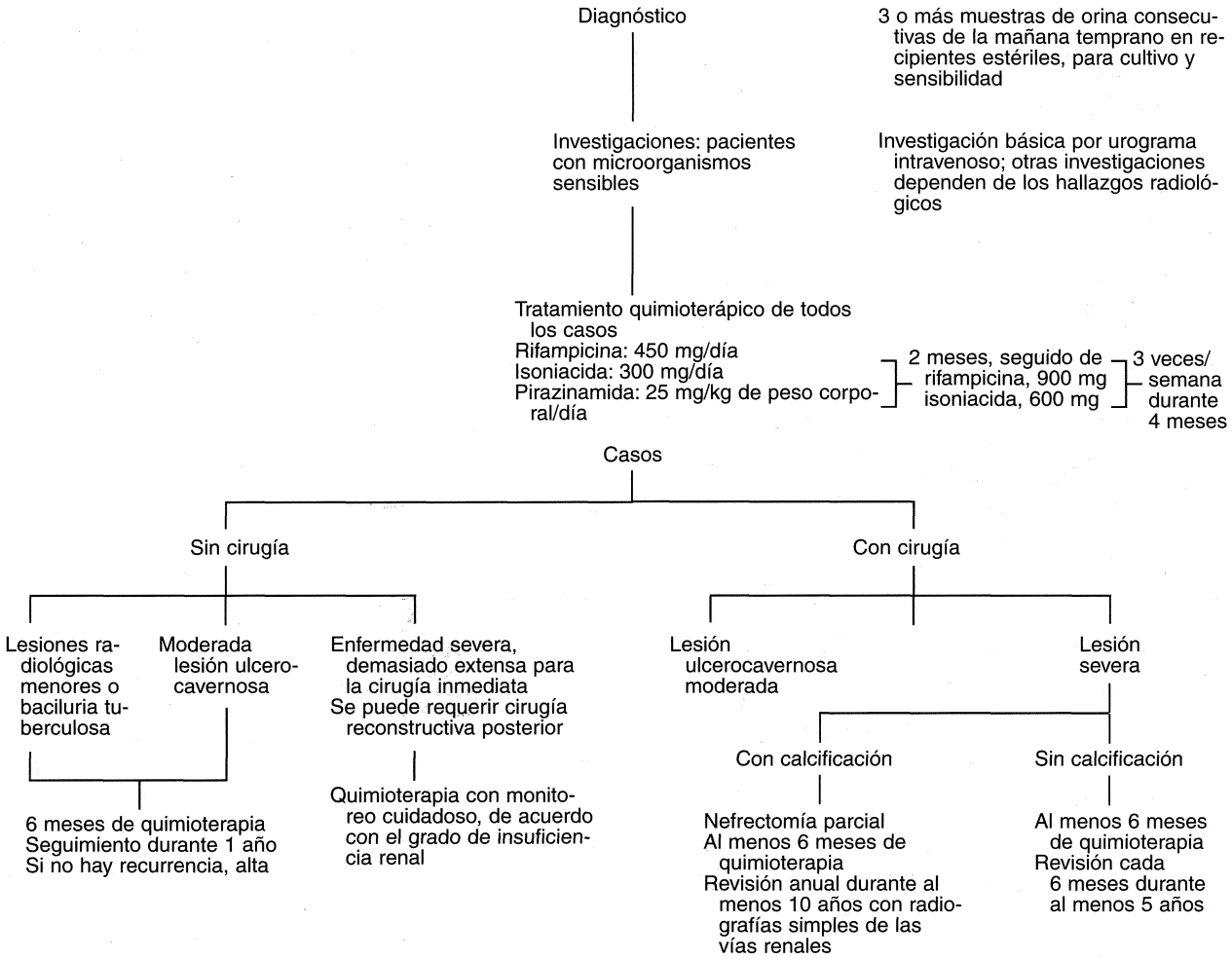


Fig. 21-10. Manejo de la tuberculosis genitourinaria.

4 semanas, contribuye a aliviar los síntomas vesicales severos.

Con la aplicación de los fármacos efectivos disponibles en la actualidad es notable la velocidad a la cual se pueden transformar en no infecciosos los pacientes, dado que los microorganismos del esputo de la mayoría de los pacientes con enfermedad pulmonar disminuyen a casi 1/1.000 en 2 a 3 semanas. **En pacientes con TB renal es casi imposible aislar *M. tuberculosis* de la orina tras 2 semanas de tratamiento químico.** Existen varios aspectos de TB genitourinaria que la transforman en una patología con muy buena respuesta a la terapéutica química con cursos cortos. Primero, en la forma renal de la patología interviene menor cantidad de microorganismos que en la forma pulmonar, y se descargan en la orina en forma intermitente. Segundo, en la orina se producen elevadas concentraciones de INH, rifampicina, pirazinamida y estreptomicina. Tercero, INH y rifampicina pasan con libertad a las cavidades renales en concentraciones elevadas. Por último, todos estos fármacos alcanzan concentraciones adecuadas en riñón, uréteres, vejiga y próstata.

En países desarrollados ya no es necesario tratar a los pacientes en el hospital, salvo en circunstancias especiales de enfermedad extendida, síntomas severos o que el entorno del hogar sea inadecuado para la atención del paciente. Sin embargo, en los países subdesarrollados a menudo es esencial la admisión de los pacientes, al menos el primer mes, para tener la certeza de que se administren los fármacos con continuidad. Luego se controlan los pacientes una vez por semana como ambulatorios, se evalúa la función hepática y se analiza la orina para observar el color (es naranja si el paciente ingiere rifampicina con regularidad). **En caso de requerir cirugía, debe ser un procedimiento electivo, y se ingresa al paciente 6 semanas después de iniciar el curso intensivo de tratamiento. Los objetivos son: 1) tratar la enfermedad activa, 2) lograr que el paciente deje de estar infectado lo antes posible y 3) preservar la máxima cantidad posible de tejido renal.**

Los pacientes deben volver a la consulta a los 3, 6 y 12 meses después de finalizar el tratamiento químico. En cada revisión se analizan tres muestras consecutivas de la primera orina de la mañana y se realiza un urograma intravenoso.

TUBERCULOSIS RESISTENTE A MÚLTIPLES FÁRMACOS

A principio de la década de 1990, la TB resistente a múltiples fármacos (MDR) emergió como un problema

importante de salud pública, en particular en la Ciudad de Nueva York y en Miami. Un tercio de todos los casos de una encuesta de la Ciudad de Nueva York, en 1991, eran resistentes a uno o más fármacos (Frieden y col., 1993). Luego hubo una drástica disminución de TB MDR debido a una agresiva búsqueda de contactos, el uso de terapéuticas de observación directa y otros factores. Las tasas de TB MDR en la Ciudad de Nueva York descendió en más del 50% entre 1991 y 1994 (Fujiwara y col., 1997. En la actualidad, **los factores de riesgo de TB MDR incluyen tratamientos previos y la residencia en países con altas tasas conocidas de TB MDR (India, Rusia, República Dominicana). Los regímenes terapéuticos para los pacientes con TB MDR se deben diseñar de acuerdo con la sensibilidad del microorganismo, y se deben continuar durante 18 a 24 meses, o 12 meses después de que se transformen en negativos los cultivos** (The Medical Letter, 2000).

CIRUGÍA

El tratamiento quirúrgico ha sufrido numerosos cambios desde la década de 1970. Se ha observado un incremento constante de los procedimientos quirúrgicos disponibles, lo cual coincide con la introducción de tratamientos quimioterapéuticos de cursos cortos. La cirugía continúa desempeñando un papel importante en la moderna filosofía del manejo de TB genitourinaria.

Extirpación del tejido enfermo

Nefrectomía

Las indicaciones de nefrectomía son: 1) un riñón no funcionante con calcificación o sin ella, 2) enfermedad extensa que afecta todo el riñón, junto con hipertensión y obstrucción de la unión pieloureteral (UPU) y 3) carcinoma renal coexistente.

El manejo de los riñones no funcionantes o con grave enfermedad tuberculosa no se discute, y es obligatoria la nefrectomía. Kerr y col. (1969, 1970) recomiendan la extirpación de los órganos enfermos. Wong y Lan (1980) informaron que el 89,3% de todos los riñones no funcionantes estaban destruidos y requerían nefrectomía; en solo 3 de 28 casos era posible la reconstrucción.

Aún se puede discutir si la moderna quimioterapia efectiva puede destruir todos los microorganismos. Nunca es posible salvar los riñones no funcionantes. Con la quimioterapia de cursos cortos se aconseja extraer un foco de gran tamaño y permitir que los fármacos destruyan las micobacterias residuales, pero también es una razonable práctica quirúrgica extirpar un órgano no funcionante y peligroso en potencia. **La quimioterapia de cursos cortos ha alterado la filosofía de manejo quirúrgico de la enfermedad extensiva del tracto genitourinario**, pero es importante explorar estas lesiones, ya sea para restablecer la función o, con mayor probabilidad, extirpar la enfermedad irreparable.

Flechner y Gow (1980) revisaron 300 casos de TB genitourinario. Hubo 73 pacientes con riñones no funcionantes o con severa disfunción. En tres de los cuatro pacientes no sometidos a nefrectomía se produjeron complicaciones posteriores, que incluyeron fístulas de los flancos, abscesos e hipertensión. Osterhage y col. (1980) investigaron la actividad de *M. tuberculosis* tras una quimioterapia eficaz, basados en preparados histológicos de tejidos de nefrectomías. A pesar de la orina estéril, el 50% de los pacientes presentaron TB activa. No se realizaron cultivos de los tejidos enfermos, por lo que no es una opinión basada sobre la evidencia histológica. No obstante, es más evidencia que avala la nefrectomía en la enfermedad renal extensa, en los pacientes sometidos a regímenes de cursos cortos.

Nefroureterectomía

Rara vez se indica una nefroureterectomía. Solo se requiere cuando el objetivo es extirpar la mayor parte posible del uréter enfermo con el riñón.

Nefrectomía parcial

La nefrectomía parcial es cada vez menos frecuente y en la actualidad rara vez se realiza, dado que es con la quimioterapia moderna, la respuesta a una lesión local en el riñón es rápida y eficaz. **Solo hay dos indicaciones: 1) la lesión polar localizada que contiene calcificaciones y que no respondió tras 6 semanas de quimioterapia intensiva y 2) una zona de calcificación con lento incremento de tamaño que amenaza con la destrucción gradual de todo el riñón.** La nefrectomía parcial nunca se justifica en ausencia de calcificación.

Drenaje de abscesos

El drenaje a cielo abierto de un absceso no tiene espacio en el moderno manejo de TB genitourinaria, dado que con las modernas técnicas radiológicas es posible aspirar el contenido de un absceso con un mínimo de invasión; es un método de tratamiento satisfactorio que evita en gran medida la cirugía. También permite el cultivo del contenido para aislar microorganismos viables. Se deben tener precauciones si hay extensa calcificación de la pared; de otro modo, puede haber una extensión baja, pero insidiosa, que por último destruye el riñón. Una vez iniciado el proceso se debe efectuar una nefrectomía parcial.

Epididimectomía

La incidencia de epididimitis tuberculosa es cada vez más baja, pero aún se requiere una exploración del escroto con miras a una epididimectomía. **La principal indicación es el absceso caseoso que no responde a la quimioterapia. Otra indicación es una tumefacción firme que permanece sin cambios o aumenta lentamente de tamaño a pesar del uso de antibióticos y de la quimioterapia antituberculosa.**

Es poco frecuente el compromiso de los testículos, y solo se requiere orquiectomía en el 5% de los casos. Nunca es necesaria la ligadura del conducto deferente

contralateral. La única complicación severa es la atrofia testicular, que se observa en el 6% de los pacientes. Siempre está confinada a los casos severos en los cuales, debido a la inflamación alrededor del cordón, es en extremo difícil la disección de la cabeza del epidídimo del pedículo vascular. La epididimectomía se debe efectuar a través de una incisión en el escroto. Primero se incide la cola, luego el cuerpo del epidídimo, y por último la cabeza. A continuación se aísla el deferente y se trae hacia la ingle a través de una incisión penetrante para impedir la formación de un absceso subcutáneo.

Cirugía reconstructiva

Estrecheces ureterales

El sitio más común de estrecheces tuberculosas es la unión ureterovesical (UUV); también se pueden producir en la UPU y, rara vez, en el tercio medio del uréter. En raras ocasiones puede afectar todo el uréter y causar estenosis completa, fibrosis e incluso calcificación. Si afecta todo el uréter, siempre hay enfermedad extensiva en el riñón; en este tipo de estrechamientos es imposible el tratamiento quirúrgico.

Estrechamientos de UPU

Los estrechamientos en el nivel de la UPU son muy poco frecuentes. La probable explicación radica en que para el momento en que el paciente se presenta al tratamiento, la combinación de una infección tuberculosa aguda con una obstrucción en la UPU ha destruido la mayor parte del riñón.

El urólogo que se enfrenta con una TB genitourinaria acompañada por nefropatía con riñón funcionante, pero con obstrucción de UPU debe estar preparado para aliviar la obstrucción lo antes posible. Un método satisfactorio consiste en pasar un tutor doble J desde la vejiga, tras dilatar el uréter. Este tutor puede permanecer sin modificaciones hasta 6 meses, siempre que que haya un buen drenaje. En ocasiones aparecen dificultades insuperables que impiden la aplicación de esta técnica. Entonces se indica una nefrostomía percutánea, y se irriga la pelvis con fármacos antituberculosos. Se puede controlar el progreso del estrechamiento mediante ultrasonido o un urograma intravenoso en película de 25 minutos. Si el monitoreo muestra deterioro significativo se realiza de inmediato la cirugía. También se puede requerir la intervención quirúrgica tras la extracción del tutor, si un urograma intravenoso muestra que no hay mejoría de la obstrucción UPU.

Tanto la técnica de Anderson-Hynes como la de Culp dan buenos resultados. Se realiza la anastomosis sobre un stutor o catéter doble J de goma siliconada (Silastic®), que se dejan in situ durante 3 semanas. La pielostomía es una parte esencial de la técnica, en los casos en que no se haya efectuado nefrostomía previa. El tubo de pielostomía se pinza el día siguiente de la extracción del tutor de silicona, y se retira cuando se demuestra el drenaje satisfactorio de la orina. Con esta técnica y la quimioterapia moderna son bajas las posibilidades de necesitar una segunda nefrectomía. Se puede realizar una pielostomía incluso en presencia de inflamación. Sin embargo, si la inflamación es severa en el momento de la cirugía conviene dejar colocado el tutor durante 5 a 6 semanas y efectuar instilación con fármacos antituberculosos durante un período similar. En casos muy raros se observa estrechamiento intrapelviano que afecta todos los cálices mayores (fig. 21-11). Se debe intentar una reconstrucción a través de la disección del seno mediante la técnica de Gil-Vernet (1965), y restablecer la pelvis haciendo dos valvas en el uréter y una anastomosis con los cálices superiores e inferiores. Nunca se ha evaluado el papel de la endopielotomía en esta enfermedad.

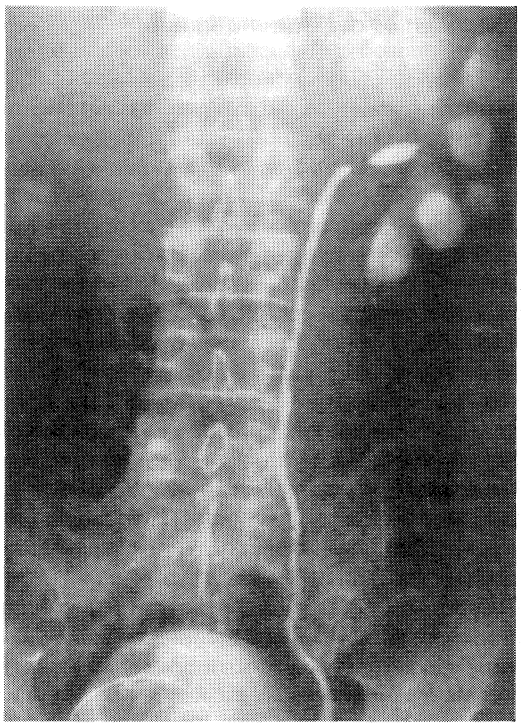


Fig. 21-11. Múltiples estrecheces intrapelvianas con dilatación de los cálices.

Estrechamientos del tercio medio del uréter

Los estrechamientos del tercio medio del uréter son muy poco frecuentes. En caso de ocurrir, el mejor método de tratamiento es mediante la técnica de ureterostomía por intubación de Davis (Davis y col., 1948; Smart, 1961) o el pasaje de un tutor doble J desde la vejiga, si es posible desde el punto de vista técnico. La resolución depende de la integridad de parte del urotelio; si se cumple esta condición se regenera el uréter alrededor de un tubo interno sobre un tutor o una incisión lineal. El tutor de silicona se debe dejar colocado durante al menos 6 semanas, y se puede retirar a través de la piel o de la uretra. Para esta operación se recomienda un tutor doble J. No obstante, los estrechamientos recurrentes pueden representar una complicación; todos los pacientes deben ser controlados con cuidado y se debe efectuar un urograma intravenoso con intervalos de 3 meses, durante al menos 12 meses, para salvar esta complicación severa.

Estrechamientos del extremo inferior del uréter

Los estrechamientos del extremo inferior del uréter ocurren en alrededor del 9% de los pacientes que se pueden manejar por medios médicos o quirúrgicos. Si la obstrucción del extremo inferior del uréter existe al comienzo de la quimioterapia se requiere una observación cuidadosa. Sin embargo, no es necesario prescribir corticosteroides de inmediato. **Varios de estos estrechamientos son consecuencia de edema, y responden a la quimioterapia**. Un régimen recomendado es iniciar la quimioterapia en el paciente, efectuar un urograma intravenoso con vista radiológica a los 25 minutos, tomar una imagen de 45 por 35 cm con intervalos de una semana y controlar el progreso. **Si hay deterioro, o no se observa mejoría tras 3 semanas se deben administrar corticosteroides, además de los demás fármacos quimioterápicos.** Se continúa el manejo con urogramas intravenosos semanales; si hay deterioro o no se observa mejoría tras un período de 6 semanas se realiza la reimplantación quirúrgica si ha fracasado un intento inicial de dilatación. Durante este período se puede utilizar el drenaje con catéter doble J para evaluar la eficacia del tratamiento médico.

Dilatación ureteral

Muchos autores se han referido a la dilatación endoscópica, pero son escasas las revisiones de grandes series de pacientes. En principio se recomendaba la dilatación de rutina de los orificios ureterales y los uréteres intramurales para impedir el desarrollo de estrechamientos durante la terapéutica oral inicial. Pero nunca se realizó un estudio crítico del procedimiento. Murphy y col. (1982) informaron los resultados del manejo de 97 estrechamientos en 92 pacientes durante un período de 25 años. La dilatación tuvo éxito en 51 uréteres (64%) y fue incapaz de aliviar los estrechamientos en 29. La dilatación fracasó en 17 uréteres debido a dificultades técnicas. El procedimiento se realiza con el paciente bajo anestesia, mediante el pasaje de un catéter Braasch 8 Fr o dos catéteres ureterales 5 Fr por el lado afectado, o mediante un catéter con balón. En principio, se repite la dilatación cada 2 semanas, luego cada 1 a 2 meses, hasta estabilizar el tracto renal superior; en la serie de Murphy y col. (1982) se realizaron, en promedio, cuatro dilataciones por paciente. Ante las elevadas tasas de fracasos y la cantidad de procedimientos con anestesia requeridos, no se recomienda esta técnica.

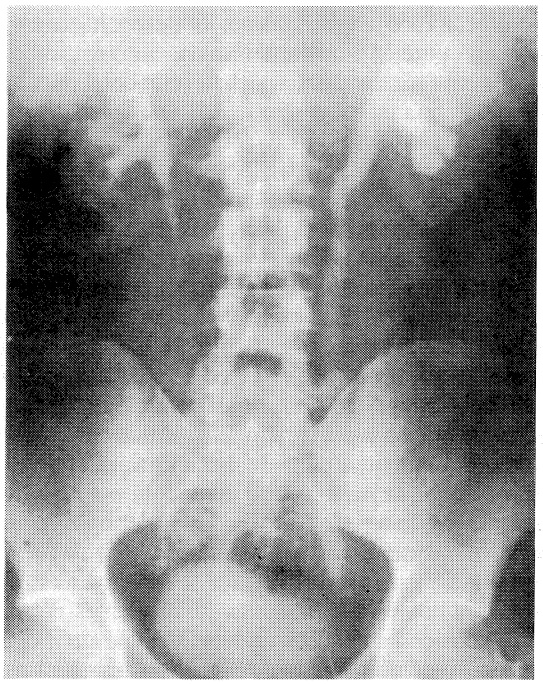


Fig. 21-12. Estrechez del extremo inferior del uréter.

Manejo quirúrgico

La mayor parte de los estrechamientos ureterales tienen menos de 5 cm de longitud (fig. 21-12) y comienzan en la parte intramural de la vejiga. La fibrosis está localizada y, a menos que afecte una gran parte del uréter, se limita a la parte intramural o a una zona proximal inmediata a ésta. A menudo se observa un segmento dilatado por encima de la zona fibrótica. **A menos que el estrechamiento haya estado presente durante un período considerable, el músculo mejora tras aliviar la obstrucción y recomienza el peristaltismo normal.** Estos uréteres se deben reimplantar en la vejiga. Se debe emplear una técnica para impedir el reflujo en cuanto sea posible, y para garantizar el éxito es necesario un túnel submucoso mínimo de 2 cm.

Se logra una evaluación exacta de la longitud del estrechamiento y de la función del uréter mediante ureterografías retrógradas con catéter con bulbo, y se observa la función peristáltica del uréter con un intensificador de imagen. La cistoscopia es esencial para estudiar la vejiga, a fin de elegir una zona libre de infección y fibrosis para la reimplantación, en cuanto sea necesaria. En la mayoría de los casos, la infección tuberculosa se localiza en la zona que rodea el orificio ureteral infectado, y la reanastomosis del uréter en una zona no afectada de la vejiga no ofrece dificultades.

Si el estrechamiento mide más de 5 cm de longitud no se puede realizar una reimplantación directa. En estos casos pueden ser necesarios los procedimientos de fijación al psoas (Turner-Wawick, 1965) o de colgajo de Boari (Gow, 1968). Ambos dan buenos resultados, siempre que se use una técnica de prevención de reflujo, de modo similar al caso de la implantación directa. Con el uso de la última técnica mencionada se pueden extirpar estrechamientos de hasta 14 a 15 cm de longitud y reimplantar el uréter remanente. Se requiere una zona de la vejiga mayor de lo que podría parecer necesario, dado que siempre hay considerable contracción del colgajo después de descomprimir la vejiga. La vejiga y el colgajo vesical se cierran en dos planos y se mantiene un catéter de drenaje interno durante 8 a 10 días. Con frecuencia se usa un tutor a través de la anastomosis hacia la pelvis renal en el período posoperatorio.

Ureteroureterostomía

Si un estrechamiento extenso afecta uno o ambos uréteres se puede realizar una transureteroureteroanastomosis, y cualesquiera de los dos uréteres se pueden anastomosar con la vejiga, o formar un colgajo de Boari mediante una técnica de prevención de reflujo. Sin embargo, si se enferma la vejiga puede ser necesario aumentarla.

Cistoplastia de ampliación

Además de ser un órgano contráctil para expeler la orina, la vejiga urinaria es también un reservorio. Al determinar el tratamiento adecuado se deben considerar ambos aspectos. Los principales síntomas que justifican tomar en consideración la cistoplastia de ampliación son una intolerable polaquiuria, durante el día y la noche, junto con dolor, urgencia y hematuria. Un urograma intravenoso muestra una vejiga pequeña, contraída e hipertónica que en condiciones normales se vacía por completo. Con la cistoscopia, su aspecto es el de una vejiga inflamada aterciopelada con una **capacidad inferior a 100 mL**. En los estadios iniciales es invariable la presencia de una infección secundaria superpuesta. Se debe destacar el término *ampliación*. El procedimiento no es una cistectomía, que se debe reservar para carcinoma, cistitis intersticial o la destrucción física o química total de la vejiga, sino un método para incrementar la capacidad vesical, a la vez que se retiene la mayor parte posible de la vejiga. Esto es importante para una micción satisfactoria; la presión mural promedio del ciego o el colon es de solo 16 cm de H_2O, una fuerza insuficiente para vaciar la vejiga. En consecuencia, si queda muy escasa vejiga, la micción dependerá exclusivamente de la presión abdominal (Gleason y col., 1972; Dounis y Gow, 1979).

Muchos pacientes presentan deterioro de la función renal causado por reflujo u obstrucción. Kuss y col. (1970) creen que la insuficiencia renal no es una contraindicación para la cirugía y que los pacientes con depuración de creatinina superior a 15 mL/minuto deberían ser aceptados para la cistoplastia de aumento. Hay muchos ejemplos de pacientes con deterioro de la función renal que muestran marcada mejoría tras este procedimiento (Ramanathan y col., 1998). **Para este procedimiento son contraindicaciones la enuresis, la incontinencia y los trastornos psiquiátricos.** Si en estos casos es necesaria la cirugía, el mejor tratamiento es una derivación urinaria.

El íleon fue la primera porción del intestino utilizada para el aumento, pero el método de asa empleado con frecuencia producía estancamiento en el asa y un estrechamiento de la anastomosis. Incluso la ileocistoplastia en parche preconizada por Tasker (1953) era incapaz de superar todos los problemas. El colon fue la siguiente parte del aparato gastrointestinal empleada, e incluso cuando hay significativo reflujo ureteral, este procedimiento aún continúa dando resultados satisfactorios (Duff y col. 1970). Entre sus ventajas se cuentan el mesenterio colónico más largo, una cirugía ureteral más segura y una anastomosis vesicocólica extraperitoneal completa. No obstante, es esencial investigar el colon mediante un colon por enema antes de la cirugía para excluir la presencia de enfermedad diverticular.

En 1965, Gil-Vernet preconizó el uso del ciego junto con el íleon terminal. La técnica que utiliza el ciego tiene ciertas ventajas. Disminuye la secreción de mucus, la infección y la orina residual y, si se pretende derivar la orina, la reimplantación en el íleon es un procedimiento seguro y confiable, siempre que se adopte un procedimiento antirreflujo, como sugiere Leadbetter (1951). Dado que la válvula ileocecal es competente en el 80% de los pacientes, la técnica de intususcepción preconizada por Hendren (1980) no siempre se recomienda ni es necesaria. La división del ciego también tiene desventajas, dado que entonces se transforma en un parche que disminuye la capacidad de micción del implante cecal. **La colocistoplastia y la cecocistoplastia son métodos satisfactorios**, y el segmento de intestino elegido no ha afectado los resultados a largo plazo (Smith RB y col., 1977). La principal ventaja del ciego se observa en la reimplantación de los uréteres, dado que se puede usar el íleon y prevenir con más facilidad el reflujo. Además, no se moldea el intestino, se rota con facilidad, es isoperistáltico y hay muy escasa absorción de solutos (Dounis y Gow, 1979).

Todos los pacientes deben recibir al menos 4 semanas de extensa quimioterapia antes de la cirugía. Las determinaciones del índice de flujo urinario son también parte esencial de la preparación prequirúrgica. Se ha recomendado que una reducción del índice de flujo en un paciente femenino debe tratarse mediante la dilatación del cuello vesical, con incisiones en las posiciones de las 3 y las 9 con el uretrótomo de Otis. En el hombre se efectúa una resección transuretral o una incisión de cuello vesical. Cualesquiera de los procedimientos se debe realizar 3 a 6 semanas antes de la cistoplastia. Hay una delgada línea entre retención e incontinencia, y es difícil lograr una precisión exacta. En consecuencia, la resección se debe realizar con cuidado, y puede ser necesario repetirla. Es mejor repetir el procedimiento una vez, o incluso dos, en lugar de tener un paciente con incontinencia. No se recomienda la plastia en Y-V sugerida por Chan y col. (1980), dado que aumenta el riesgo de incontinencia.

Si está indicada una anastomosis ureteroileal, se debe realizar antes de la anastomosis vesicocólica; de otro modo, las dificultades técnicas pueden ser insuperables. **Se debe extirpar la menor cantidad posible de la vejiga.** La inflamación de la vejiga no es contraindicación para la cirugía, pero un cierre en dos planos y el uso de rutina del epiplón para cubrir la anastomosis disminuye las complicaciones.

En ocasiones se observa infección de las vías urinarias bajas como una complicación posoperatoria. A menudo son asintomáticas y difíciles de erradicar, por lo que se requiere la administración continua de bajas dosis de antibióticos durante 6 meses o más.

En ocasiones, los pacientes se presentan con una derivación urinaria prolongada. A menudo se puede restablecer la anatomía normal, pero es necesario un estudio cuidadoso de la vejiga disfuncional para tener la certeza de que la enfermedad está inactiva, que no hay obstrucción del tracto de salida vesical y que hay una adecuada acti-

vidad del detrusor. Por ello es necesario un estudio urodinámico completo.

La gastrocitoplastia preconizada por Leong (1978) es una técnica que ha ganado aplicación más amplia, en particular en niños y en los pacientes con insuficiencia renal significativa. No ha demostrado ser mejor que la coloplastia, la cecocistoplastia o la cistoplastia con parche ileal.

Derivación urinaria en la tuberculosis

Si bien en años anteriores la derivación urinaria era un método aceptable de tratamiento, en la actualidad rara vez es necesaria. Sóolo hay tres indicaciones para la derivación urinaria permanente: 1) antecedentes de alteraciones psiquiátricas o evidente inteligencia subnormal, 2) enuresis no relacionada con pequeña capacidad vesical y 3) síntomas diurnos intolerables con incontinencia que no responde a la quimioterapia o la dilatación vesical. **Los reservorios ileales o colónicos con anastomosis ureteral antirreflujo son alternativas satisfactorias.**

La anastomosis ureterosigmoidea no se recomienda, dado que a menudo hay incontinencia. Se debe determinar el control del paciente sobre el líquido en el recto antes de llevar a cabo el procedimiento. A menos que haya completo control de una enema de avena durante más de 2 horas, está contraindicada la anastomosis ureterosigmoidea. Además, las ureterosigmoidostomías pueden inducir el desarrollo de adenocarcinomas en los sitios de anastomosis de los uréteres.

PERSPECTIVAS DE VACUNAS

Un importante esfuerzo internacional está en vías de desarrollar nuevas vacunas, seguras y efectivas, contra TB. Esta investigación se ha visto facilitada por la obtención de la secuencia del genoma completo de *M. tuberculosis*. Las vacunas estudiadas, entre ellas vacunas de DNA y recombinantes, y micobacterias atenuadas pronto deberían estar disponibles para los ensayos clínicos (Centers for Disease Control and Prevention, 1998b, 1999a; Doherty y Andersen, 2000). Mientras tanto, **aún se usa BCG en muchos países en vías de desarrollo.**

En 1925, Calmette y Guérin desarrollaron un método para atenuar la virulencia de *M. bovis* a través de cultivos repetidos, hasta obtener una cepa con avirulencia permanente, a la que denominaron bacilo de Calmette-Guérin. El grado de protección es variable, desde el 80% entre escolares urbanos en el Reino Unido e indios norteamericanos hasta nula entre escolares en Georgia (Estados Unidos) y la población general del sur de la India (Ten Dam y col., 1976). Se desconoce la razón de esta variación. Se ha sugerido que la BCG no actúa en la prevención de la enfermedad, sino en la limitación de la multiplicación y la dispersión de *M. tuberculosis*. A pesar de la variación de la respuesta, el procedimiento es relativamente seguro y barato.

Sin embargo, **el uso de BCG aún es controversial.** En primer lugar, la protección parece durar solo unos 15 años. Segundo, una proporción de sujetos de cualquier grupo etario pueden haber estado infectados antes, y la BCG no los afecta. Tercero, existe la posibilidad de complicaciones, incluso linfadenitis, lupus vulgar y "BCGitis". Cuarto, la vacuna no disminuye la incidencia de infección. Debido a estas inconsistencias, la mayoría de los países desarrollados ha interrumpido la vacunación masiva con BCG y adoptado la posición de que las complicaciones superan los posibles beneficios. En los países en vías de desarrollo se administra la vacuna lo antes posible, después del nacimiento (Ten Dam y Hitze, 1980). Si el posterior nivel de positividad a la tuberculina es bajo, muchos investigadores recomiendan la vacunación pocos años después. Sin embargo, hay variaciones en todo el mundo, y cada región debería llevar a cabo estudios para identificar el momento óptimo de la vacunación.

ENFERMEDADES PARASITARIAS DEL APARATO GENITOURINARIO*

En la actualidad, las enfermedades parasitarias representan un problema sanitario importante, en especial en países en vías de desarrollo, pero el tracto genitourinario humano solo aparece afectado en forma regular por escasas especies de parásitos. Dos se estudian en detalle: *Schistosoma haematobium*, un trematodo digenético de la sangre que causa enfermedad severa de las vías urinarias; y áscaris filariales de los géneros *Wuchereria, Brugia* y *Onchocerca*, que pueden dar origen a funiculoepididimitis, hidrocele, elefantiasis genital y quiluria. En general, el compromiso genitourinario debido a otros parásitos (salvo los protozoarios de transmisión sexual) está subordinado a manifestaciones sistémicas o es poco frecuente; se presentan solo breves descripciones de estas entidades.

Millones de pacientes portan parásitos; sin embargo, las infestaciones *sintomáticas* son mucho menos frecuentes. En consecuencia, se debe diferenciar con claridad entre *infestación* parasitaria y *enfermedad* parasitaria, la cual constituye una pequeña fracción de la prevalencia total, y depende de la intensidad de la infestación y de otros factores.

Si bien muchas enfermedades infestantes se controlan mejor, las incidencias de esquistosomiasis y filariasis aún representan problemas importantes en todo el mundo. La expansión de las prácticas de irrigación en la agricultura ha diseminado los caracoles vectores cerca de la concentración de poblaciones humanas, con el consecuente aumento de la transmisión de esquistosomiasis. Las aglomeraciones urbanas en los trópicos favorecen el

* La toxoplasmosis diseminada en pacientes con trasplante renal y la tricomoniasis y las enfermedades por protozoos entéricos de transmisión sexual se analizan en otras partes del texto.

contacto entre los mosquitos y los huéspedes, lo cual promueve la transmisión de filariasis.

Al mismo tiempo, la movilidad humana moderna y los viajes por avión llevan las "enfermedades tropicales" hacia consultorios médicos muy alejados de las zonas endémicas. Estos médicos se caracterizan por haber estado expuestos por períodos cada vez más cortos a las enfermedades parasitarias en la facultad de medicina, y a menudo carecen de conocimientos actualizados sobre su manejo. El requisito más importante para reconocer las infestaciones parasitarias es *estar alerta*, en base al conocimiento de las presentaciones clínicas habituales, la patogenia y la distribución geográfica de las enfermedades parasitarias. En consecuencia, la evaluación debe incluir una *cuidadosa anamnesis*, que incluya la pregunta: "¿Dónde ha estado usted?". También se debe disponer de un laboratorio parasitológico competente. Por último, se puede obtener conocimiento actualizado sobre los mejores fármacos disponibles contra los distintos parásitos de los CDC de Atlanta (Division of Parasitic Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Ga, 30333; teléfono: 770-488-7760), que mantiene un servicio de consulta de laboratorio y de reposición de fármacos para enfermedades parasitarias poco frecuentes.

ESQUISTOSOMIASIS URINARIA

Definición y antecedentes

La esquistosomiasis es una enfermedad crónica causada por esquisosomas (trematodos de la sangre), un género de trematodos parasitarios digenéticos. Los vermes adultos de ambos sexos apareados cohabitan en los plexos venosos de las vísceras abdominales. **Los vermes de *S. haematobium* se alojan sobre todo en el plexo venoso perivesical en humanos** y causan esquistosomiasis urinaria. *S. haematobium* ha sido un flagelo en el Oriente medio y África durante milenios, y aún representa una causa importante de enfermedad y muerte en estas zonas. Los médicos egipcios de la dinastía XII (1900 a.C.) reconocían el signo y síntoma cardinal, la hematuria, como una enfermedad (Ruffer, 1910). Theodore Bilharz, un patólogo alemán que trabajó en El Cairo a fines de 1800, describió por primera vez pares de vermes en las venas mesentéricas de autopsias y los relacionó con huevos hallados en excreciones humanas. El manejo clínico y el pronóstico de la esquistosomiasis urinaria depende del conocimiento de la historia natural de la enfermedad.

Biología y ciclo vital

El ciclo vital de *S. haematobium* consiste en una fase de reproducción *sexual*, durante la cual los vermes adultos de vida prolongada, que ponen huevos, residen en las venas y las vénulas del huésped humano, y una reproducción *asexual* representada por el desarrollo de esporocistos dentro del caracol huésped intermediario específico. Los productos de las multiplicaciones sexual (el miracidio [que desarrolla dentro de los huevos]) y asexual (las cercarias [resultado de los esporocistos]) deben migrar por agua dulce para completar el ciclo a través de la penetración en el caracol o la piel del mamífero, respectivamente (fig. 21-13). **En consecuencia, la infestación hu-**

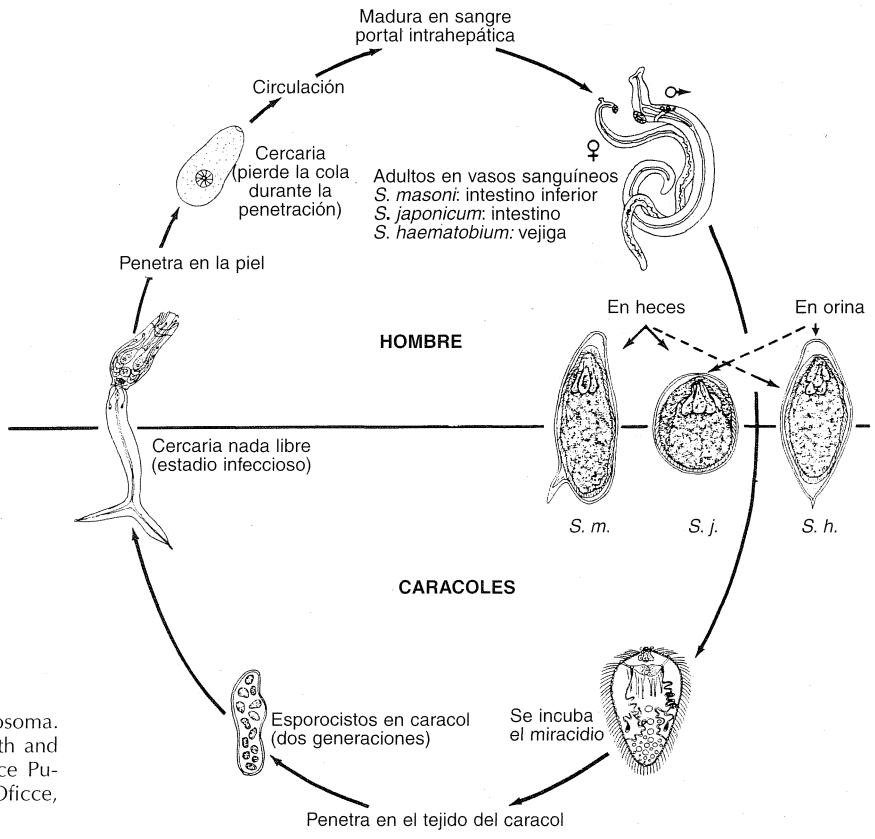


Fig. 21-13. Ciclo vital de un esquistosoma. (Tomado de U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service Publication, U.S. Government Printing Oficce, Washington, DC, 1964.)

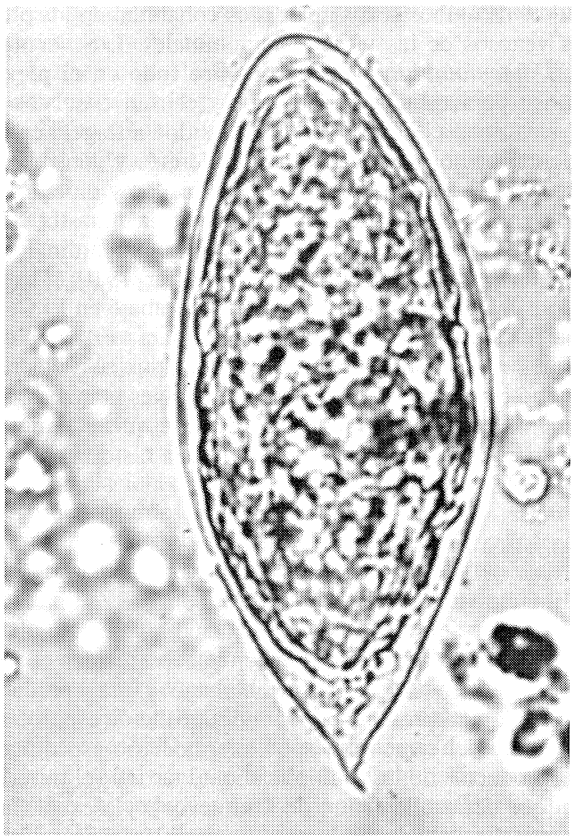


Fig. 21-14. Huevo de *Schistosoma haematobium*, como se ve en sedimento urinario (800×). (Gentileza del Dr. Steven Pan, Harvard School of Public Health, Boston.)

mana se adquiere por exposición a agua dulce (no salada) que aloja los caracoles infestados.

En condiciones normales, la puesta de huevos por *S. haematobium* adulto ocurre en las vénulas vesicales y pelvianas; estos vasos son tributarios del sistema de una vena cava, pero están conectados con el sistema venoso portal a través de los vasos hemorroidales colaterales. Los vermes miden unos 1,5 cm de longitud, el macho tiene forma lanceolada con un pliegue ventral en la línea media (conducto ginecóforo) que se envuelve alrededor de la delgada hembra cilíndrica en cópula permanente. Si bien los pares de vermes se adosan al endotelio mediante sus acetábulos y permanecen en íntimo contacto con la sangre y el endotelio de los vasos en los cuales anidan, no se producen coágulos o inflamación circundantes mientras generan y depositan unos 200-500 huevos por día. **En consecuencia, durante el transcurso estimado de su vida media de 3-6 años** (Butterworth y col., 1988) **un único par de vermes deposita 250.000-600.000 huevos;** además, en ocasiones los pares de vermes pueden persistir hasta 30 años (de Gentile y col., 1988).

De acuerdo con datos experimentales, el 20% de los huevos atraviesa la luz de las vísceras huecas donde fueron depositados y se excretan con la orina o las heces; el resto permanece donde fueron depositados o son arrastrados por el torrente sanguíneo y forman microembolismos en la microvasculatura de los pulmones, el hígado y otros sitios (Cheever y Anderson., 1971). Una parte de los huevos atrapados en los tejidos (es decir, ni excretados ni microembolizados) son destruidos por la respuesta granulomatosa del huésped. El resto de los huevos atrapados se calcifican y acumulan en las vísceras, con una tasa aproximada de 90 a 100 huevos por par de vermes y por día (Cheever y col., 1977).

Los huevos de *S. haematobium* miden 80-150 μm, son **ovoides y tienen una espina terminal** (fig. 21-14), que los diferencia de los huevos con espina lateral de *Schistosoma mansoni*. El único otro esquistosoma patógeno para humanos cuyos huevos tienen espina terminal, *Schistosoma intercalatum,* rara vez se observa fuera de focos limitados en la República de Zaire, Gabón y Camerún (Organización Mundial de la Salud, 1993); en consecuencia, **los huevos con espina terminal en orina, heces o tejido humano son siempre diagnósticos de infestación por *S. haematobium*.**

La maduración de los huevos comienza in utero a partir de un único oocito, y continúa durante varios días hasta formar el miracidio. Los *miracidios* maduros permanecen viables dentro de los huevos durante menos de 3 semanas (y es probable que solo sean infestantes para los caracoles durante 12 días). Si no son excretados en agua dentro de este período mueren, y los huevos degeneran. **En la infestación activa se observan todos los estadios de los huevos, mientras que en la infestación inactiva o curada solo aparecen huevos degenerados (oscuros) o calcificados en los tejidos o las excreciones.**

Tras ser excretados en agua dulce, los huevos se hinchan por ósmosis y se rompen las cáscaras, por lo que los miracidios emergen como larvas ciliadas de corta vida que nadan en busca de huéspedes. Guiados por fototropismo y los rastros de minerales de los caracoles (Chernin, 1974), encuentran y penetran en caracoles de la especie *Bulinus*, migran a través de sus tejidos y se transforman en generaciones sucesivas de esporocistos madre e hija. Cada miracidio se desarrolla a un esporocisto madre que produce 20 a 40 esporocistos hijas, cada uno de los cuales, a su vez, produce unas 200 a 400 cercarias. Las cercarias escapan del esporocisto hija, migran hacia la superficie del caracol y emergen en el agua dulce circundante. Esta enorme multiplicación asexual, desde un único miracidio hasta 10^5 cercarias compensa la pérdida durante las partes acuáticas del ciclo vital.

Las cercarias eliminadas por el caracol durante varios días o semanas, constan de un cuerpo (~175 μm), es decir, un vermes en miniatura indiferenciado, pero con genotipo masculino o femenino, y una cola muscular bífida (~220 μm). La cola impulsa el cuerpo a través del agua mediante movimientos vibratorios, hasta hallar el huésped humano definitivo. **Las cercarias penetran a través de la piel intacta;** si no penetran la piel en unas pocas horas, mueren.

Tras la penetración, el cuerpo de la cercaria se transforma en un esquistosómulo y se desprende de la cola. Es equistosómulo debe sufrir una adaptación radical repentina al nuevo medio isotónico e isotérmico; la muerte sobreviene en hasta los 2/3 de los microorganismos que penetran la piel. Los esquistosómulos sobrevivientes, estimulados por la temperatura de 37°C y por $NaHCO_3$ (Wiest y col., 1989) transforman su membrana tegumen-

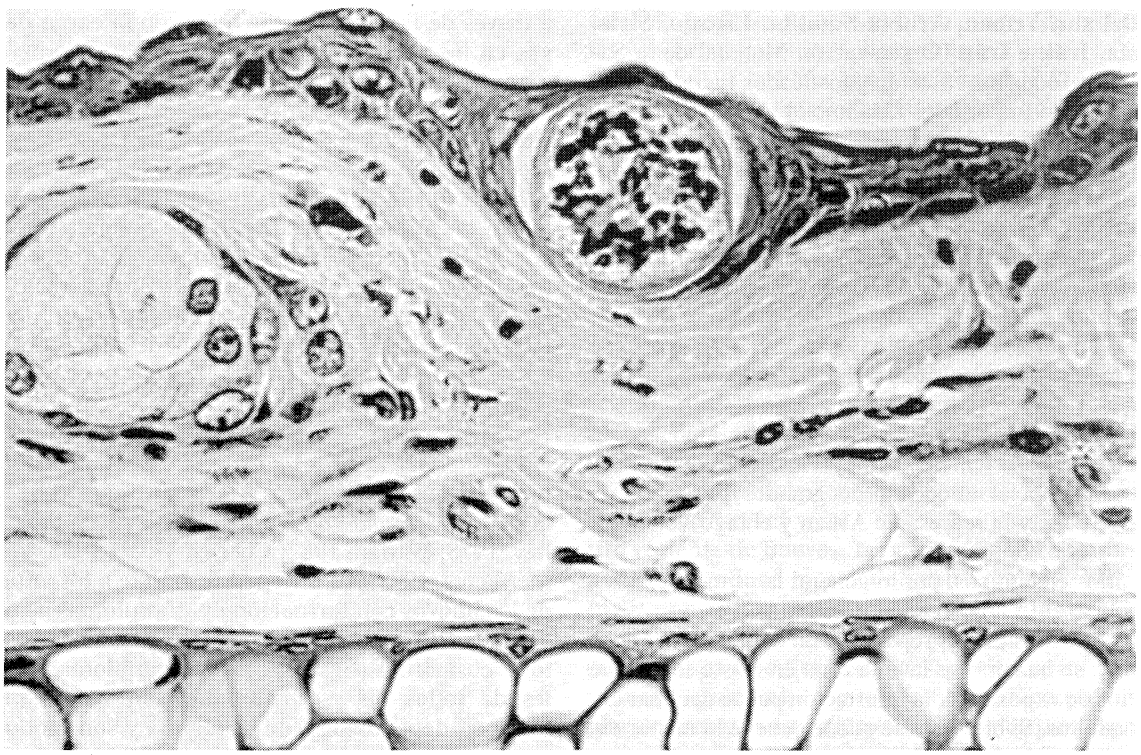


Fig. 21-15. Esquistosómulo que atraviesa la epidermis de oreja de ratón (800×).

taria trilaminada externa en la membrana multilaminada característica del vermes adulto (Hockley y McLaren, 1973). Tras un corto reposo en la dermis (fig. 21-15) el esquistosómulo comienza los procesos de migración, crecimiento, apareamiento y maduración, que en el caso de *S. haematobium* puede requerir 80-110 días. Es incompleto el conocimiento sobre las vías de migración, pero se sabe que incluye espacios intersticiales, sangre y vías linfáticas; estudios en animales de experimentación indican con fuerza que los linfangiolos de la piel proveen la vía inicial para la migración del esquistosómulo (Bayssade-Dufour y col., 1994). Los esquistosómulos se congregan en el pulmón a los 4 a 7 días y en el hígado a partir de la segunda semana, a medida que se acelera el crecimiento de los vermes. Por último, los adultos se aparean y se localizan en los sitios donde comienza el depósito de los huevos, y pronto se incrementa hasta el máximo nivel de postura de huevos, que se mantiene hasta la muerte del vermes.

Hay un significativo desarrollo de las *respuestas* celular y humoral *del huésped* (Phillips y Colley, 1978; Warren, 1982; Butterworth, 1987, 1993; Butterworth y col., 1988, Mwatha y col., 1998) a medida que los esquistosómulos se transforman en adultos; estas respuestas disminuyen en parte (pero no eliminan) posteriores reinfestaciones en animales de experimentación (Cheever y col., 1988a, 1988b) y humanos adultos (pero no en niños) (Hagan y col., 1985a, 1987; Woolhouse y col., 1991) a través de *eliminación mediada por eosinófilos* (Hagan y col., 1985a, 1987, 1991). **Estas respuestas son inficaces contra los vermes adultos, que no producen enfermedades significativas en el huésped.**

Se ha notado un hecho interesante respecto de la integridad del sistema inmune, SIDA y la excreción de huevos (Karanja y col., 1997). Los pacientes infestados por *S. mansoni* y seropositivos para HIV tienen niveles similares de antígeno catódico, pero excretan menor cantidad de huevos que los pacientes no seropositivos para la infección por HIV. **La excreción del grupo seronegativo también mostró un significativo aumento respecto del grupo seropositivo.** Los pacientes del grupo seropositivo mostraron una significativa relación correlativa entre la proporción de huevos excretados y los porcentajes de linfocitos $CD4^+$. Estas observaciones son compatibles con la hipótesis de que los huevos de esquistosomas salen del huésped humano a través del tránsito facilitado requerido de las respuestas inmunes funcionales, y de que la eficacia de este proceso disminuye en los pacientes con esquistosomiasis coinfectados con HIV, a medida que disminuyen los niveles de células CD4 en sangre periférica.

Distribución y epidemiología

De las 200 millones de personas afectadas por esquistosomiasis, 80 a 90 millones están infestadas por *S. haematobium* (Mahmoud y Abdel Wahab, 1990; Organización Mundial de la Salud, 1998). Algunos estudios indican que 10 a 40 millones de personas presentan uropatía obstructiva y otras complicaciones. **Es frecuente la transmisión de *S. haematobium* en 53 países del Oriente Medio y en la mayor parte del continente africano, incluso las islas de Madagascar y Mauricio. En el sudoeste de Asia se encuentra el parásito en Ye-**

men del sur, Yemen, Arabia Saudita, Líbano, Siria, Turquía, Irak e Irán (Organización Mundial de la Salud, 1998). Todos los casos diagnosticados fuera de estas zonas han sido importados (Mahmoud y Wahab, 1990).

La prevalencia y la intensidad de la infestación son muy variables. En general, la incidencia es mayor cuando se ha llevado a cabo durante mucho tiempo agricultura por irrigación, por ejemplo en el valle y el delta del Nilo. Tras 50 años de diversos esfuerzos de control en el delta del Nilo, la incidencia de infestación activa por *S. haematobium* descendió de más del 50% a casi el 5% (Cline y col. 1989), pero no hay certeza sobre si esto se debe a los esfuerzos en salud pública o a alteraciones del hábitat del caracol como consecuencia del control de inundaciones por la represa de Asuán. Sin embargo, la transmisión es creciente en la mayoría de las zonas endémicas, en especial alrededor de grandes proyectos de agua en Sudán y la represa de Asuán y el lago Volta (El-Kholby y col., 2000).

En sitios endémicos, por lo general la primera exposición ocurre en niños en edad preescolar o escolar, y va seguida de exposiciones repetidas. En comunidades donde nadan, se bañan o se lava la ropa en ríos o lagos que son sitios de exposición, la infestación puede declinar entre los adultos. Si bien esto se puede deber a la menor exposición al agua de los adultos, también puede jugar un papel importante la resistencia adquirida. En los pacientes infestados por *S. haematobium*, los niveles de inmunoglobulina E (IgE) aumentan con la edad, incluso los anticuerpos dirigidos contra los antígenos de vermes adultos.

Se ha demostrado cierta resistencia adquirida en humanos (Chan y col., 1996); **la resistencia a infestaciones repetidas se origina entre los 10 y los 15 años de edad, y es más fuerte en mujeres que en hombres, a pesar de la mayor exposición al agua de las mujeres.** Esta resistencia puede depender de la edad del huésped o quizás de la duración de la infestación. Los niños producen anticuerpos IgM e IgG no protectores, "bloqueantes" contra los antígenos de la superficie del esquistosómulo; estos anticuerpos previenen el efecto de las inmunidades protectoras celular y humoral de emergencia concurrente (Butterworth y col., 1988). Los linfocitos $CD4^+$ provenientes de niños infestados y tratados (8-14 años de edad) producen cantidades significativamente superiores de IL-4 e IL-10, en comparación con los adultos infestados (>20 años); sin embargo, ambos grupos producen niveles comparables de interferón (King y col., 1995); además, los niveles crecientes de IL-10 se correlacionan con recíprocos niveles disminuidos de interferón en humanos infestados por *S. haematobium* (Malhotra y col., 1995). En algunos grupos muy expuestos, por ejemplo limpiadores de canales sudaneses, es notable que se encuentren tan escasas manifestaciones de la enfermedad, y estudios de cohortes de niños infestados demuestran que las infestaciones se estabilizan a medida que continúa la exposición (King y col., 1995). De hecho, está mejor documentada la inmunidad adquirida en humanos contra *S. haematobium* que contra otros esquistosomas.

En estudios clínicos y autopsias se relacionan la prevalencia de la infestación y su intensidad, medida a través de la excreción de huevos o la carga de huevos en los tejidos (Smith y col., 1974b). **A su vez, la carga de huevos en los tejidos se relaciona con la severidad de la enfermedad y la frecuencia de complicaciones.** Las autopsias indican que rara vez se observa uropatía severa cuando la frecuencia de la infestación en la población es inferior al 30%, pero muestra un incremento lineal una vez excedido este umbral (Cheever y col., 1978). Además, los estudios comunitarios demostraron que la uropatía obstructiva que ocurre durante la enfermedad activa se relaciona con la intensidad de la infestación, evaluada por la excreción de huevos.

Patología y patogenia

La *enfermedad por esquistosomas* es consecuencia directa de la presencia de los *huevos* de esquistosoma y de la respuesta *granulomatosa* del huésped (Phillips y Colley, 1978; Warren, 1982; Cheever y col., 1985; Waine y McManus, 1997). **El huésped responde a los antígenos de los huevos con formación de granulomas a su alrededor**, es decir, una acumulación de macrófagos, linfocitos y eosinófilos (fig. 21.16). **Los granulomas periovales de todos los esquistosomas son respuestas del huésped dependientes de células T, y son modulados por ese sistema** (Cheever y col., 1985). Los granulomas periovales aumentan de tamaño hasta alcanzar una meseta a los 8 días, en el huésped sensibilizado, concomitante con la maduración de los huevos, y luego involucionan con lentitud en un período de 4 a 6 meses.

En las infestaciones humanas manifiestas se encuentran al mismo tiempo todos los estadios de los granulomas. En la esquistosomiasis crónica, tras 5 a 6 semanas del depósito de los huevos, los granulomas formados alrededor de los huevos nuevos son más pequeños y menos destructivos; esto se denomina *modulación inmune*, y es consecuencia del aumento de células T supresoras específicas de antígeno (OKT8) y de la disminución de células T helper específicas de antígeno (OKT4) (Khalil y col., 1987). En la actualidad se piensa que en las infestaciones tempranas por *S. mansoni* en humanos y animales de experimentación, la formación de granulomas puede estar dominada por el subconjunto Th1 de linfocitos T, pero el proceso pronto se transforma en una enfermedad granulomatosa dominada por el subconjunto Th2 (Cayabyab y Harn, 1995; Flores Villanueva y col., 1995). Sin embargo, los pacientes con esquistosomiasis *urinaria* presentan elevados niveles circulantes de factor de necrosis tumoral e IL-2, lo que indica gran actividad Th1 (Raziuddin y col., 1991, 1993).

Los pares de vermes adultos de S. haematobium tienen amplia distribución en los plexos venosos pelvianos y mesentéricos, mientras que el depósito de huevos ocurre sobre todo en el tracto urinario inferior pelviano (Cheever y col., 1977). Se desconoce la razón de esta localización. *S. haematobium* concentra el depósito de huevos en parches, probablemente debido a que las parejas de vermes tienen afinidad por sus propios huevos o por los previamente depositados, o por ambos (Cheever y col., 1977). En animales de experimentación, la capacidad de generación de granulomas de los huevos de *S. hae-*



Fig. 21-16. Granuloma temprano de esquistosoma en el hígado, que muestra un miracidio maduro y numerosos granulocitos (420×).

matobium es intermedia entre los de *S. mansoni* y *S. japonicum* (Erikson y col., 1974). Los huevos de *S. haematobium* poseen espinas terminales que los diferencian de los de otros esquistosomas (véase fig. 21-14), pero la distorsión de los huevos en los cortes histológicos hace inútil esta propiedad. **Las cáscaras de los huevos de *S. haematobium* no son ácido alcohol resistentes, mientras los huevos de *S. mansoni* y de *S. japonicum* sí lo son**; esta característica diferencia los huevos en cortes de tejido de pacientes provenientes de zonas donde son coendémicos *S. mansoni* y *S. haematobium* (von Lichtenberg y Lindenberg, 1954). *S. haematobium* deposita los huevos en grupos, no aislados, por lo que produce granulomas compuestos en lugar de uniovales (véase fig. 21-16). Los estudios de granulomas de huevos de *S. haematobium* en uréteres humanos demuestran que sus características ultraestructurales son similares a las de los granulomas de *S. mansoni* en animales de experimentación (el-Shoura, 1994). Algunos huevos de *S. haematobium* se calcifican.

S. mansoni también deposita huevos en el tracto urinario inferior, en especial en las infestaciones por gran número de parásitos, pero no se han observado lesiones de las vías urinarias bajas debidas solo a *S. mansoni* (Cheever y col., 1978). El hallazgo de huevos de *S. mansoni* en las vías urinarias bajas debería iniciar la búsqueda de posibles esquistosomiasis hepatoesplénicas. Los datos experimentales sugieren que las infestaciones con gran cantidad de *S. haematobium* pueden suprimir las respuestas de células T contra *S. mansoni* (Feldmeier y col., 1981), pero en humanos la severidad de las infestaciones por *S. mansoni* y *S. haematobium* fue independiente de esta variable.

El espectro de enfermedad severa adjudicado a *S. haematobium* se debe a la interacción de cuatro factores: 1) intensidad, 2) duración, 3) actividad y 4) focalización. Estas variables determinan la morbilidad, la mortalidad y el tratamiento de la esquistosomiasis urinaria.

La forma de las lesiones por *S. haematobium* son muy variables (Cheever y col., 1978). **En los sitios de depósito reciente de huevos, la inflamación granulomatosa perioval produce masas de gran volumen, hiperémicas y polipoides que sobresalen hacia la luz.** Cuando cesa el depósito de huevos, los que están atrapados son destruidos o calcificados y desaparece la inflamación, para ser suplantada por tejido fibroso que produce las **placas arenosas características de la esquistosomiasis urinaria crónica** (fig. 21-17). Cuando se cortan, estos parches tienen el aspecto y la consistencia de arena fina de color tostado (Smith y Christie, 1986).

La esquistosomiasis urinaria activa se caracteriza por contener pares de vermes adultos viables, depósito sostenido de huevos y una vigorosa respuesta granulomatosa del huésped. El examen microscópico de-

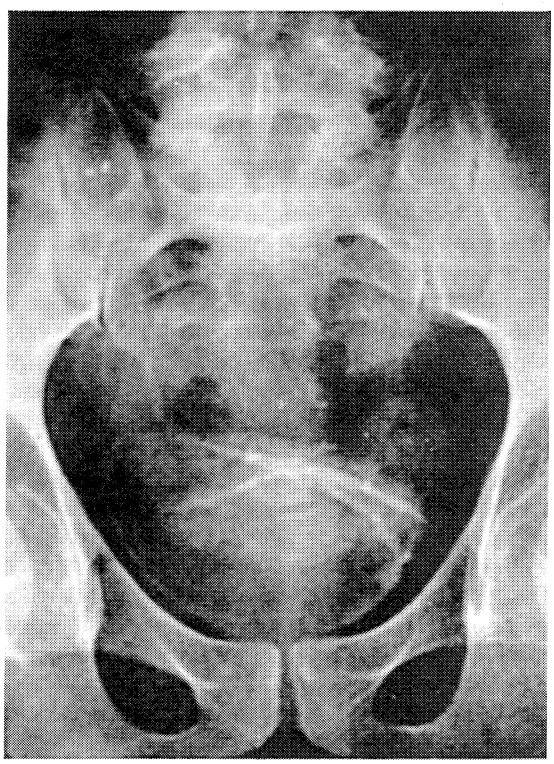


Fig. 21-17. Radiografía simple que muestra calcificación vesical en un paciente con infestación por *Schistosoma haematobium*.

muestra que el parche polipoide consta de granulomas cicatrizales o de masa compuesta separados por tejido de granulación edematoso, con infiltrado difuso de eosinófilos, linfocitos y células plasmáticas; los pares de vermes adultos residen en las venas pequeñas. Los granulomas compuestos pueden ser grandes y similares a abscesos, llenos de eosinófilos y huevos viables. En zonas endémicas, los parches polipoides aparecen sobre todo en niños, hasta los primeros años de la adolescencia. Los pólipos pueden obstruir los uréteres o, en raras ocasiones, la salida de la vejiga. Los huevos se excretan por la orina en proporción a la carga de huevos *viables* (y vermes) en los tejidos de las vías urinarias inferiores, pero no en proporción a la carga *total* de huevos (Smith y col., 1974b; Cheever y col., 1977; Smith y Christie, 1986).

Este estadio se diagnostica mediante el examen de orina y la cuantificación de la excreción de huevos por la orina. Esta última determinación estima la intensidad de una infestación actual (no pasada), por lo que se correlaciona con el pronóstico, aunque en forma imperfecta. Si bien la mayoría de los vermes solo viven 3 a 4 años, el estadio activo de la esquistosomiasis urinaria es de 12 a 13 años, en promedio (Lehman y col., 1973). Esto implica que "cultivos" sucesivos de vermes infestan las vías urinarias bajas durante el curso de la infestación endémica. Durante todo el estadio activo, la carga de huevos calcificados aumenta en forma progresiva, mientras que la carga de vermes disminuye sin modificar su fecundidad (Lehman y col., 1973; Cheever y col., 1977).

Este estadio tiene importancia epidemiológica por su papel en la transmisión, e importancia clínica porque es entonces que desaparecen los parches polipoides dentro de los 35 días y se pueden disminuir en forma notable las posibles secuelas obstructivas con quimioterapia sola (Lehman y col., 1973; Doehring y col., 1986; Devidas y col., 1989).

La esquistosomiasis urinaria inactiva que tiene lugar después de la muerte de los vermes adultos se caracteriza por la ausencia de huevos viables en los tejidos o la orina, y la presencia de "parches arenosos", es decir lesiones mucosas relativamente planas, con profundidad variable, y a menudo definidas con menor nitidez que los parches polipoides. Los parches arenosos microscópicos consisten de miríadas de huevos calcificados en una densa matriz de tejido fibroso irregular denso; estas lesiones contienen escasas o ninguna célula inflamatoria. Los parches arenosos se pueden hallar hacia el final del estadio activo y durante todo el estadio inactivo. En las regiones endémicas hay un incremento progresivo de la proporción de esquistosomiasis urinaria inactiva en la tercera década de vida y las posteriores (Smith y col., 1975).

Es poco frecuente la excreción urinaria de huevos muertos o calcificados durante este estadio tardío, y cuando aparece no es proporcional a las cargas de huevos en los tejidos (Smith y col., 1974b; Patil y col., 1992). Las cargas de huevos calcificados en los tejidos superiores a 20.000/g a 30.000/g se detectan por radiología (Cheever y col., 1975). **El término radiológico vejiga calcificada es un parche arenoso coalescente grueso y circular que contiene una cantidad suficiente de huevos para aparecer en las radiografías como un borde radioopaco de la vejiga, similar a una cáscara, o como un velo turbio en la proyección frontal.** Desde el punto de vista clínico, la esquistosomiasis severa puede persistir o transformarse en sintomática por primera vez durante el estadio inactivo (Al-Shukri y Alwan, 1983; Christie y col., 1986).

Patrones de acumulación de huevos

La carga de huevos es el producto de la duración y la velocidad de depósito de huevos. Durante la enfermedad activa son similares las tasas de velocidad de depósito de huevos en todas las partes del tracto urinario. **Es probable que el depósito de huevos comience en la vejiga urinaria y luego se disperse en sentido centrífugo** (Smith y Christie, 1986; Christie y col., 1986).

Se han detectado tres patrones de acumulación en el tracto urinario inferior: apicocéntrico, basocéntrico y combinado. En el patrón *apicocéntrico* el depósito de huevos comienza y persiste en el domo de la vejiga urinaria, y se dispersa hacia abajo a lo largo de las paredes posterolaterales, por lo que los uréteres y las vesículas seminales presentan compromiso tardío, o en los casos de infestaciones severas. En el patrón *basocéntrico*, el depósito de huevos comienza en las regiones basales (trígono y pared posterior inferior de la vejiga urinaria y las vesículas seminales) y se disemina hacia arriba en sentido centrífugo; las vesículas seminales y los uréteres intersticiales presentan compromiso temprano, y en los casos de infestaciones de baja intensidad. En el patrón *combinado*, la acumulación de huevos se disemina al azar entre el ápice y la base; las cargas de huevos ureterales y vesicales alcanzan valores muy elevados (Christie y col., 1986). Se supone que los diferentes patrones reflejan variaciones de la anatomía del plexo venoso perivesical, el comportamiento de los vermes adultos, o ambos.

Manifestaciones clínicas

La infestación por *Schistosoma haematobium* progresa a través de tres estadios clínicos: 1) el prurito del nadador (dermatitis esquistosómica), relacionada con la penetración de la piel por las cercarias, 2) esquistosomiasis aguda (también denominada fiebre de Katayama), relacionada con el comienzo el depósito de huevos, y 3) esquistosomiasis urinaria crónica.

Prurito del nadador

El prurito del nadador es una **erupción pruriginosa macular (o en algunos casos maculopapular) en el sitio de la penetración de la cercaria. Aparece 3 a 18 horas después de la exposición a agua dulce infestada por cercarias, y dura entre unas pocas horas y varios días.** Se observa con mayor frecuencia después de que las cercarias aviarias penetran la piel y mueren. Es un fenómeno de sensibilización, por lo que ocurre en una persona con exposición previa. Los pacientes que viven en zonas endémicas rara vez presentan antecedentes de prurito del nadador, pero en un estudio, este tipo de antece-

dentes fueron pronósticos confiables de infestaciones severas y hematuria macroscópica (Browning y col., 1984).

Esquistosomiasis aguda

La esquistosomiasis aguda, o fiebre de Katayama, rara vez se encuentra en la población endémica, pero la primera exposición del viajero no infestado, según se supone con elevada carga de parásitos, puede causar **fiebre, linfadenopatía, esplenomegalia, eosinofilia, urticaria y otras manifestaciones de una patología similar a la enfermedad del suero** (Doherty y col., 1996). Este síndrome puede ser fulminante en la infestación por *S. japonicum*, probablemente como consecuencia de la prodigiosa fecundidad de este parásito; es raro en infestaciones por *S. haematobium*. **En general, la esquistosomiasis aguda ocurre 3 a 9 semanas después de la infestación, coincide con el inicio del depósito de los huevos y a menudo precede la aparición de huevos en la orina**, si bien se puede retrasar durante más de 4 meses (Young y col., 1986). Durante la migración inicial y la maduración, el huésped genera respuestas de anticuerpo contra los antígenos del esquistosómulo, que producen reacciones cruzadas con los antígenos de los huevos. Cuando comienza el depósito de los huevos, sus antígenos forman complejos con anticuerpos preformados que median el síndrome.

La esquistosomiasis aguda coincide a menudo con el depósito ectópico de huevos, dado que los vermes se desplazan hacia los plexos venosos pelvianos y se retrasan o se pierden. El depósito ectópico de huevos induce el desarrollo de granulomas en sitios aberrantes como la piel del tórax, el escroto, o el pene (Edington y col., 1975; Develoux y col., 1987), el epidídimo (Elem y col., 1989) o la médula espinal o las raíces nerviosas, o ambas (Pitella, 1997), *antes* de que se detecten los huevos en la orina o las heces. Estas lesiones solo se pueden diagnosticar como consecuencia de un elevado índice de sospecha y una historia de viajes congruente.

Esquistosomiasis crónica

La infección entra en un estadio "activo" manifiesto, en el cual los huevos se depositan en los tejidos, atraviesan la mucosa vesical o rectosigmoidea y se excretan por la orina (y con menor regularidad por las heces). **Este período premanifiesto suele durar 2 a 3 meses, pero puede alcanzar más de 7 meses** (Young y col., 1986). **La clásica presentación clínica de esquistosomiasis "activa", con hematuria y disuria terminal, se conoce desde hace más de 3.000 años.** En los focos endémicos, por lo general la enfermedad "activa" comienza en niños o adolescentes (Browning y col., 1984) con hematuria y disuria terminal leve. En parte, la disuria se debe a infección asociada por *Chlamydia trachomatis* que se ha informado en más del 40% de los casos (Haberberger y col., 1993). La hematuria, la piuria y la proteinuria varían con la intensidad de la infestación y pueden presentar correlación con ella. La hematuria puede ser suficiente para causar anemia (Wilkins y col., 1985). Los niveles de fosfatasa alcalina sérica y de la fracción prostática de la fosfatasa ácida pueden estar elevados durante la esquistosomiasis activa en niños. En regiones endémicas, la mayoría de los pacientes presentan incluso esquistosomiasis urinarias "activas" complicadas sin referir molestias y ni requerir atención médica. En las zonas muy endémicas, casi todos los niños presentan disuria y hematuria en algún momento; de hecho, la hematuria en varones se suele interpretar como signo de pubertad.

Transcurridos algunos años, la infestación activa entra en un período más latente, durante el cual continúan con menor intensidad la deposición y la excreción de los huevos, y disminuyen los síntomas. Más del 30% de las infestaciones leves "se resuelven" de manera espontánea en algunas zonas endémicas (Rutasitara y Chimbe, 1985). Sin embargo, si bien no hay síntomas, se desarrolla uropatía obstructiva silenciosa durante esta fase, a medida que los parches polipoides son reemplazados por parches arenosos y fibrosis, y la vejiga y los uréteres sufren daño irreversible. La evolución lenta e insidiosa causa enormes hidrouréteres e hidronefrosis con escasos síntomas. En zonas muy endémicas se suelen hallar riñones no funcionantes en pacientes sanos en apariencia. Sin embargo, las personas infestadas provenientes de zonas no endémicas suelen presentar dolores de flancos e ingles coincidentes con la uropatía obstructiva. Entre los pacientes provenientes de regiones endémicas que se presentan para evaluaciones urológicas, el 85% tienen cólicos renales recurrentes, más del 80% refieren antecedentes de esquistosomiasis urinaria recientes, remotos o ambos, el 60% tiene disuria, más del 25% ha sido sometido a cirugía urológica previa debido a lesiones por esquistosomas y en el 30% hay hematuria y piuria macroscópicas.

Las infestaciones urinarias crónicas o recurrentes por especies de *Salmonella*, por ejemplo *Salmonella typhi* y *Salmonella paratyphi* (asociadas con bacteriemia intermitente) representan otra complicación infecciosa observada en pacientes con esquistosomiasis urinaria. Los bacilos de *Salmonella* residen en las invaginaciones apicales del tegumento del esquistosoma, donde están protegidos de las defensas del huésped y de los antibióticos. Emergen de este santuario cuando las condiciones son favorables para la proliferación y vuelven a colonizar la orina y la sangre (Young y col., 1973). Los pacientes con esquistosomiasis y salmonelosis crónica concomitante presentan enfermedad severa y suelen tener fiebre intermitente, anemia refractaria y esplenomegalia. Puede haber síndrome nefrótico causado por el depósito de complejos inmunes en el glomérulo renal (Lambertucci y col., 1988). Por lo general, estas condiciones responden al tratamiento con fármacos antiesquistosomas solos o combinados con antibióticos, pero no al tratamiento con antibióticos solos.

Por último, los pacientes ingresan en una fase *crónica inactiva*, en la cual ya no se detectan huevos *viables* en la orina o los tejidos. En este estadio, los signos y síntomas no son causados por la infestación por esquistosomas, sino por las secuelas y las complicaciones. De los pacientes con uropatía obstructiva por esquistosomas (UOE), el 40 al 60% se presentan al urólogo durante este estadio de la enfermedad (Smith y Christie, 1986). La

obstrucción puede empeorar, dado que el tejido fibroso que se contrae aumenta la estenosis y la atonicidad ureterales. En un tercio a la mitad de estos pacientes se superpone una infección bacteriana aguda o crónica de las vías urinarias a la UOE. Las infecciones bacterianas de las vías urinarias asociadas con UOE suelen ser infecciones ascendentes. Por lo general se deben a los mismos microorganismos que causan infecciones ascendentes en pacientes con esquistosomiasis.

Diagnóstico

Diagnóstico y cuantificación de la infección

La presencia de huevos con espinas terminales en el sedimento urinario es diagnóstico de infección activa por *S. haematobium*. En las infecciones moderadas a severas casi siempre se encuentran huevos en el examen de rutina del sedimento urinario. En las infecciones leves, el análisis de orina de rutina no siempre muestra la presencia de huevos, por lo que puede ser necesaria la sedimentación o la filtración de un volumen de 10 mL (Peters y col., 1976; Mott, 1983). La tinción con clorhidrato de tricetohidrindeno (ninhidrina) con azul tripán in vivo combina la cuantificación de los huevos con pruebas de viabilidad (Bell, 1963; Feldmeier y col., 1979). **Se observa un pico en la excreción de huevos de *S. haematobium* entre las 10 y las 14 horas**; este fenómeno circadiano se revierte en trabajadores del turno noche, sin que haya variaciones inducidas por la actividad atlética o la carga de agua (Stimmel y Scott, 1956; McMahon, 1976). El hallazgo de menos de 100, 101 a 250, y más de 250 huevos por 10 mL de la orina del mediodía corresponde a las infestaciones leve, moderada y severa, respectivamente (Abdel-Salam y Ehsan, 1978). **La cantidad de huevos por 10 mL de orina representa la estimación más sensible y específica de la intensidad de la infestación en curso.**

La determinación de la excreción urinaria de huevos estima con exactitud la intensidad de la infestación urinaria durante los estadios iniciales, pero es imprecisa en los estadios tardíos y en los casos inactivos. En consecuencia, en las infestaciones de larga data los pacientes con secuelas severas pueden presentar exámenes urinarios negativos, aun con 10^6 huevos/g de tejido (Smith y col., 1974b). Los hallazgos radiológicos son mejores índices de severidad que los recuentos urinarios de huevos, en los grupos etarios de mayor edad (Lehman y col., 1973).

Los huevos se pueden hallar en muestras de biopsias de las mucosas rectal o vesical. Si no se encuentran huevos en varias muestras urinarias, se debe intentar una biopsia rectal antes que vesical, pues la presencia de huevos es casi igual de frecuente en el recto y se evita el peligro de infecciones urinarias. **Es preferible una preparación aplastada de la muestra de biopsia entre dos portaobjetos al análisis histopatológico**, debido a su mayor sensibilidad y a que permite determinar la viabilidad de los huevos. En muchos casos no se sospecha la esquistosomiasis urinaria hasta recibir el informe del diagnóstico histológico. Las especies de esquistosoma se confirman mediante una tinción de Ziehl-Neelsen del corte.

Se pueden obtener las pruebas serológicas (Western blot) sensibles y específicas para *S. haematobium* en los CDC (Tsang y Wilkins, 1991; Al.Sherbiny y col., 1999). Son de utilidad para el diagnóstico de la infestación aguda cuando no se encuentren huevos, pero no permiten conocer el estadio de la infestación. Se han informado notables niveles elevados de anticuerpos IgA antiantígeno del huevo e IgM e IgG contra la hemocianina de la lapa en la enfermedad aguda. La hemocianina de la lapa comparte epitopos de hidratos de carbono con los antígenos de superficie de los esquistosómulos.

Los antígenos circulantes en orina y suero pueden contribuir al diagnóstico de la infestación y el control de la terapéutica antiesquistosomiásica efectiva (Kremsner y col., 1994). Las pruebas de antígeno se pueden tornar negativas a partir de los 10 días posteriores al tratamiento. También pueden ser negativas en infestaciones leves. Se han aislado y caracterizado antígenos específicos de huevos de *S. haematobium* (Hillyer y Pacheco, 1986; Sathe y col., 1991) pero las pruebas no diferencian la enfermedad activa de la inactiva. Se ha usado un inhibidor específico de la serinaproteasa de la especie de *S. haematobium* (serpina) y sus anticuerpos para la detección de hematobios activos de esquistosomiasis en suero y orina del paciente, pero aún no se utilizan en la práctica (Li y col., 1995).

La excreción de proteína urinaria es paralela a la excreción de huevos, con picos al mediodía; la excreción de eritrocitos se retrasa unas 6 horas, y la excreción de leucocitos es bimodal, al mediodía y a las 18 h (Doehring y col., 1985). Las pruebas con tiras reactivas para hematuria tienen excelente sensibilidad, cercana a la de excreción de huevos (Kiliku y col., 1991; Jemaneh y col., 1994; Organización Mundial de la Salud, 1995; Ansell y col., 1997).

La prueba inmunológica es una herramienta diagnóstica y epidemiológica valiosa, pero el hallazgo de huevos sigue siendo la base firme del diagnóstico, salvo en la esquistosomiasis urinaria crónica inactiva, en la cual la excreción de huevos es poco frecuente y los resultados serológicos, radiológicos y cistoscópicos son superiores.

Diagnóstico y complicaciones de la esquistosomiasis urinaria

La radiología es *la* herramienta diagnóstica para la evaluación de secuelas y complicaciones. Las alteraciones de las vías urinarias que se producen en la esquistosomiasis son importantes y pueden ser interpretadas con facilidad por cualquier médico atento. Una radiografía simple de abdomen permite detectar calcificaciones en las vías urinarias. **La clásica presentación de una vejiga calcificada, similar a una cabeza fetal, es patognomónica de la esquistosomiasis urinaria crónica** (fig. 21-18, véase fig. 21-20A). También pueden estar calcificados las vesículas seminales, la próstata, la uretra posterior, los uréteres distales y, en casos poco frecuentes, el colon. Los primeros cambios radiológicos aparecen co-

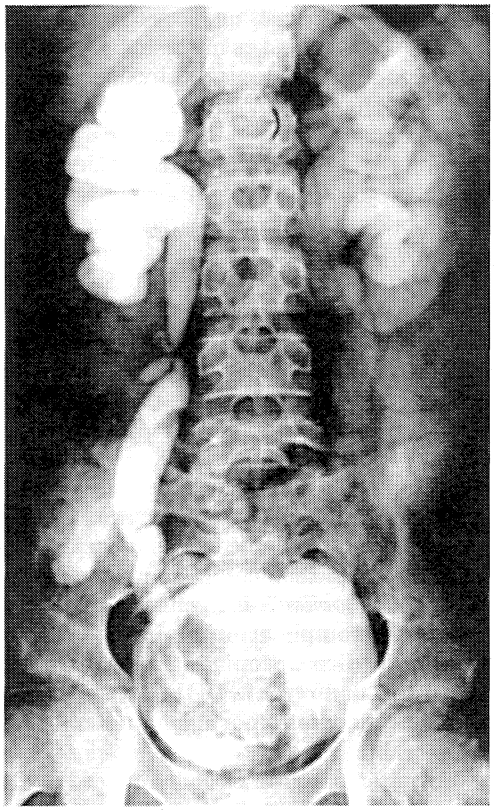


Fig. 21-18. Urografía intravenosa en un niño egipcio de 15 años con infestación por *Schistosoma haematobium*. Nótese la masiva lesión que ocupa espacio en la vejiga y las lesiones similares en la parte inferior del uréter derecho.

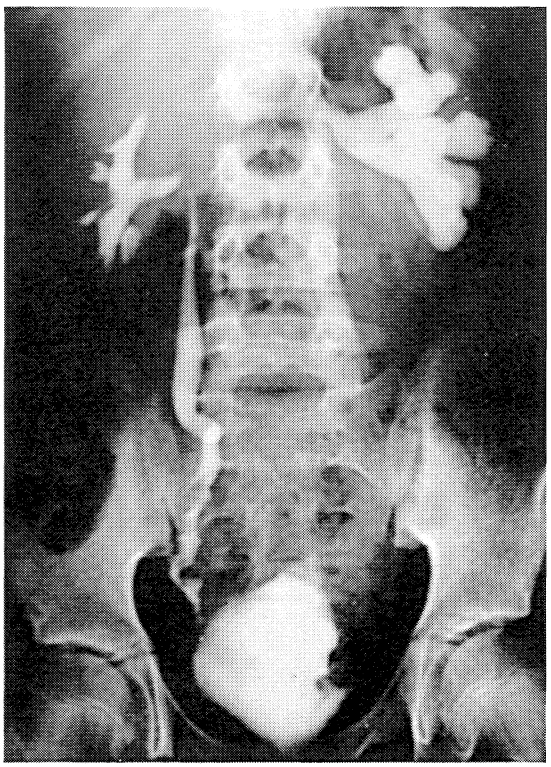


Fig. 21-19. Urografía intravenosa en otro niño egipcio, que muestra alteraciones de la vejiga y de la parte superior del uréter derecho, debido a lesiones polipoides por esquistosomas.

mo estrías en los uréteres y la pelvis renal, seguidas de calcificaciones lineales en los uréteres y la vejiga, a lo largo de las irregularidades ureterales (Hugosson, 1987).

Aunque no siempre está disponible en la mayoría de las zonas endémicas, se debería incluir el **urograma intravenoso** (von Lichtenberg y Swick, 1929) en el examen de los pacientes de consultorio en los cuales se sospecha una infestación por *S. haematobium*. **En el urograma estándar se observan con facilidad hidrouréter, hidronefrosis, riñón no funcionante, estenosis ureteral y defectos de llenado vesical y ureteral, como lesiones polipoides** (fig. 21-19). En presencia de uropatías obstructivas severas, a menudo se requieren imágenes tardías para observar los uréteres y riñones distendidos. Las imágenes posmiccionales pueden indicar obstrucción del cuello vesical con retención urinaria. La fluoroscopia permite diferenciar uréteres tónicos y atónicos (Abdel-Halim y col., 1985) e identificar uréteres no estenóticos pero inmóviles. Mediante el uso de *vesicocistouretrografías* se indica la presencia de *reflujo vesicoureteral,* que ocurre en el 25% de los uréteres infestados (Hanafy y col., 1975). Reeder y Palmer (1981) indicaron detalles adicionales sobre la radiología de la esquistosomiasis urinaria.

***La ecografía* abdominal** es un método de gran utilidad para la **detección de engrosamientos focales de la pared vesical y grandes lesiones polipoides de las vías urinarias, hidrouréter e hidroneforsis en las zonas endémicas, y detecta placas arenosas muy calcificadas** (fig. 21-20), pero no muestra las placas arenosas menos calcificadas (Burki y col., 1986; Abdel-Wahab y Strickland, 1993; Kardoff y col., 1994; Medhat y col., 1997). La TC detecta uropatía obstructiva y lesiones calcificadas *en las vías urinarias y el colon* (Jorulf y Linstedt, 1985), por lo que complementa o sustituye la pielografía intravenosa.

Antes tenía gran aplicación la *cistoscopia* en pacientes con esquistosomiasis urinaria. Muchas lesiones son características a simple vista, y se pueden hacer biopsias simultáneas.

Tratamiento

Manejo médico

El desarrollo de fármacos seguros y efectivos contra la esquistosomiasis cambió de manera notable el manejo de la infestación por esquistosomas (Organización Mundial de la Salud, 1993; Cioli y col., 1995; The Medical Letter, 2000). En la actualidad se dispone de dos fármacos de administración oral para el tratamiento de la esquitosomiasis: praziquantel y oxamniquina. Se ha retirado el metrifonato, que requiere dosis múltiples y no tiene actividad contra *S. mansoni*. **Praziquantel es el actual fármaco de elección debido a su espectro de actividad, seguridad y bajo costo (0,35 dólares) de tratamiento.**

El praziquantel es activo contra todas las especies de esquistosomas. También es activo contra todas las formas y estadios clínicos de la enfermedad, después de

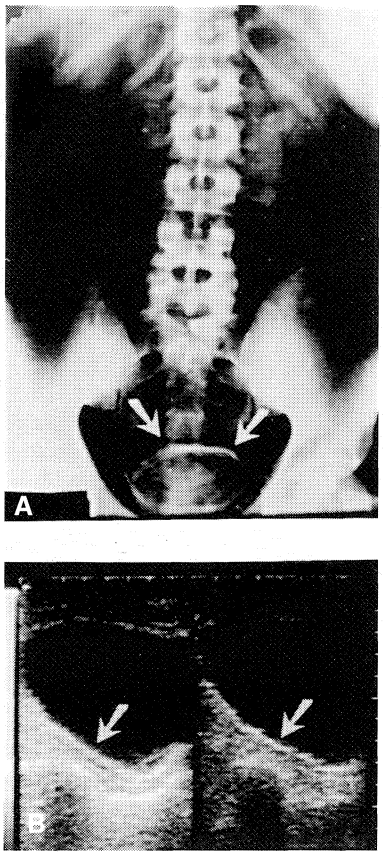


Fig. 21-20. Calcificación vesical en un granjero egipcio de 30 años. **A.** Radiografía simple del abdomen, que muestra un borde de calcificación alrededor de la vejiga (*flechas*). **B.** Estudio ecográfico abdominal que muestra una línea clara alrededor de la vejiga, con un definido borde oscuro por detrás (*flecha*). (**A** y **B**, Gentileza de G. Thomas Strickland, MD. Según Abdel-Wahab MF, Ramzy I, Esmat G y col.: Ultrasound for detecting *Schistosoma haematobium* urinary tract complications; Comparison with radiographic procedures. J. Urol 1992;148:346.)

las primeras 3 a 4 semanas de infestación. Estudios preliminares chinos con artemeter (derivado semisintético de la artemisinina) en infestaciones por *S. japonicum* sugieren su actividad contra las formas esquistosomulares de desarrollo temprano (5 a 21 días). Las tasas de curación de *S. haematobium* con praziquantel son del 83 al 100% (Mott y col., 1985). También tiene actividad contra la mayoría de los demás trematodos y cestodos, lo que representa una gran ventaja en los países en vías de desarrollo. **La recomendación actual es de dos dosis por vía oral de 40 mg/kg en un día, para *S. haematobium* o *S. mansoni*** (The Medical Letter, 2000). Praziquantel es muy bien tolerado, y los principales efectos secundarios son problemas gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea y anorexia. En ocasiones se informan cefaleas, mareos y fiebre. La ausencia de efectos secundarios graves hacen que sea el agente de elección en los programas nacionales masivos de quimioterapia (King y col., 1990). Praziquantel interfiere en el transporte de iones en el tegumento del esquistosoma, por lo que se producen flujos de calcio y sodio, alteraciones metabólicos y contracciones súbitas de la musculatura del parásito.

Oxamniquina también es un fármaco oral efectivo, pero el espectro de actividad es más estrecho que el de praziquantel, y no se puede terminar el tratamiento en un único día. La oxamniquina solo es efectiva contra *S. mansoni* y se debe administrar 2 a 3 días a los pacientes que adquirieron la infestación en la mayoría de las zonas de África (Stelma y col., 1997).

Manejo quirúrgico

La eficacia de la actual terapéutica farmacológica para la esquistosomiasis aguda, y en algunos casos la enfermedad crónica, es suficiente para justificar la resistencia a la cirugía *electiva* en los casos de esquistosomiasis sin tratamiento médico previo, y luego reevaluar la necesidad de cirugía (Cioli y col., 1995). La gran cantidad de distintos procedimientos quirúrgicos utilizados en el tratamiento de diversas complicaciones de esquistosomiasis urinaria se enumeran en la sección "Revisión anatómica de complicaciones urogenitales de infestaciones por *S. haematobium*". **En general se reserva la cirugía para las complicaciones que no responden al tratamiento médico apropiado en un tiempo de seguimiento adecuado (p. ej., UOE) o los que requieren intervención inmediata, por ejemplo hemorragia vesical no tratable.**

El trasplante renal *no* está contraindicado en los pacientes con esquistosomiasis urinaria, que pueden ser donantes o receptores de trasplantes, siempre que se realice quimioterapia con éxito de la enfermedad activa al menos 2 meses antes de recibir la donación; en caso contrario, el uréter se puede quedar afectado por nueva deposición de huevos en el sitio de anastomosis (Weeden y col., 1982; Hefty y McCorkell, 1986).

Pronóstico

Decenas de millones de personas se infestan por *S. haematobium*, pero **la mayoría tiene infestaciones leves y el pronóstico suele ser bueno. Pero la morbilidad y la mortalidad de la esquistosomiasis se determinan por la intensidad global y el riesgo de infestación.** No se observó mortalidad en zonas con baja incidencia de esquistosomiasis y frecuencia y severidad de UOE, por ejemplo Ibadan, Nigeria; pero en Egipto, donde la incidencia era del 50 al 60%, la mortalidad era cercana al 10% (Smith y col., 1974a; Cheever y col., 1978). Entre los pacientes con enfermedad severa o riñones no funcionantes, la mortalidad puede alcanzar el 50% en 2 a 5 años (Lehman y col., 1970).

Los pacientes que mueren directamente por UOE (hidronefrosis bilateral en estadio terminal) por lo general son jóvenes (alrededor de 20 años), tienen enfermedad en estadio inicial y grandes cargas totales de huevos. Esto sugiere que en las infestaciones con gran carga, que acumulan con rapidez huevos distribuidos en la zona basal, se observan morbilidad y mortalidad temprana y severa debido a uropatías obstructivas, mientras que en las infestaciones con gran carga de huevos, pero que se acumulan con mayor lentitud y distribución apical y difusa, se produce enfermedad crónica severa con

desarrollo de complicaciones como por ejemplo pielonefritis y cáncer urotelial (Christie y col., 1986; Smith y Christie, 1986). Estas últimas complicaciones ocurren en pacientes de mayor edad (> 40 años).

El pronóstico para las personas con lesiones demostrables de las vías urinarias mejoró en forma notable con los nuevos fármacos antiesquistosomiásicos. La infestación activa y las lesiones polipoides en niños se tratan con facilidad; por lo general, estos pólipos y la consecuente uropatía obstructiva se resuelven por completo dentro de las 2 a 6 semanas posteriores al tratamiento antiesquistosomiásico. En general, los visitantes a focos endémicos (p. ej., viajantes y turistas) han tenido exposiciones únicas o escasas y estadios relativamente iniciales de esquistosomiasis que responden al tratamiento, incluso cuando la excreción de huevos es elevada.

Para los pacientes con uropatía obstructiva crónica debido a placas arenosas y fibrosis, el pronóstico es menos claro. Algunos individuos toleran la uropatía obstructiva avanzada con escaso o ningún deterioro de la función renal. La sobreinfección bacteriana es un proceso que puede representar una amenaza y se debe tratar con decisión y a la brevedad posible. Los pacientes de mayor edad con uropatía obstructiva bilateral, vejiga contraída y sobreinfección bacteriana tienen mal pronóstico, al igual que los pacientes con cáncer vesical por bilharzias.

Prevención y control

Los viajeros a zonas endémicas deben conocer los peligros de los cursos de agua, ríos, lagunas y lagos infestados, y evitar bañarse o utilizar estas aguas. Las cercarias mueren al hervir el agua. **En la actualidad, ningún fármaco preventivo demostró efectividad contra la infestación por *S. haematobium*.**

Las medidas de control en zonas endémicas han utilizado varios enfoques: destrucción del caracol huésped, eliminación de la contaminación urinaria y fecal de las aguas, y la reducción del contacto con agua infestada (Organización Mundial de la salud, 1993). Es obvio que en muchas zonas endémicas estas medidas son caras, difíciles de llevar a cabo o mal toleradas por la población local. En consecuencia, se ha centrado la atención en el tratamiento farmacológico masivo, y en la actualidad las principales campañas de control incluyen este tipo de terapéutica como componente importante, a menudo dirigido a un grupo etario, o por año, o ambos (King y col., 1990, 1991, 1992). Se han informado resultados favorables a corto plazo, pero los efectos a largo plazo puede que no se conozcan poralgún tiempo, y la falta de cumplimiento de los pacientes y las reinfestaciones (Etard y col., 1990) han demostrado ser factores significativos de fracaso. La investigación ha producido vacunas seguras y efectivas in vitro mediante el uso de antígenos recombinantes, pero hasta el momento su uso en humanos no disminuyó la infestación ni la enfermedad (Sher y col., 1989; Organización Mundial de la Salud, 1993), aunque los trabajos más recientes son más prometedores (Waine y McManus, 1997).

Revisión anatómica de las complicaciones urogenitales de la infestación por *S. haematobium*

Uretra, próstata, vesículas seminales y obstrucción de excreción vesical

El depósito de huevos en la próstata es escaso y no se asocia a prostatitis o hipertrofia significativas. En estudios de autopsia no se asoció ninguna evidencia de obstrucción de la excreción vesical con infestaciones leves o severas por *S. haematobium* (Smith y col., 1974a; Cheever y col., 1977, 1978). Sin embargo, los estudios clínicos informan constantes anomalías cistoscópicas (Fam, 1964), urodinámicas (Sabha y Nilsson, 1988) y de depuración isotópica (Bahar y col., 1988), además de orina residual posmiccional, que es evidencia de obstrucción funcional de excreción vesical en pacientes con esquistosomiasis urinaria severa inactiva (Abdel-Halim, 1984). Si bien estos pacientes no presentaban hipertrofia prostática benigna, una resección prostática transuretral parcial revirtió la dilatación, la trabeculación y la formación de bolsa postrigonal.

Desde hace mucho tiempo se conoce el depósito de huevos de *S. haematobium* en las vesículas seminales (Grace y Aidaros, 1952). **Las cargas de huevos en las vesículas seminales y los conductos eyaculadores son elevadas y se correlacionan bien con la intensidad de la infestación** (Smith y col., 1974a; Smith y Christie, 1986). Por lo general, el depósito de huevos en estas estructuras causa hemtospermia asintomática (Corachan y col., 1994) y ovispermia, pero rara vez o nunca causa infertilidad masculina (Cheever y col., 1977, 1978). **Los huevos de esquistosoma, sangre o ambos pueden aparecer en la eyaculación antes que en la orina**, pero rara vez se encuentran los huevos en las vesículas seminales prepuberales. Es probable que la acumulación de huevos en las vesículas seminales comience después que en las vías urinarias inferiores, pero una vez iniciada, ocurre con mayor rapidez, por lo que las cargas de huevos en las vesículas seminales igualan las de los uréteres inferiores, de 20.000 a 30.000 huevos/g de tejido (en ambos órganos). Por encima de estos niveles hay un notable aumento de probabilidad de obstrucción ureteral (Christie y col., 1986). Las cargas de huevos en las vesículas seminales se correlacionan bien con su peso y volumen, por lo que la hipertrofia de las vesículas seminales (que se estima mediante ecografía transuretral y examen rectal) puede ser de utilidad para el control de UOE en varones adultos provenientes de zonas endémicas (Christie y col., 1986).

Otros órganos genitales masculinos y femeninos

En ocasiones epidídimo, ovarios y trompas de Falopio extirpados por cirugía tienen elevadas cargas de huevos (Gelfand y col., 1970, 1971; Edington y col., 1975), pero no llaman la atención las cargas promedio de huevos en diversas autopsias (Smith y col., 1974a; Cheever y col., 1977, 1978; Smith y Christie, 1986). Las cargas de huevos en útero, vagina y testículos son aun más bajas que las de epidídimo, ovarios y trompas de Fallopio

(Cheever y col., 1977, 1978; Helling-Giese y col., 1996) Ya se destacó el compromiso esquistosómico de la piel del escroto y el pene. La epididimitis por esquistosomas se suele manifestar como induración y aumento de tamaño con dolor escrotal variable; a menudo se realiza cirugía ante la sospecha de un tumor testicular, y se encuentra un biharzioma (véase más adelante).

Se ha observado un aumento de la bibliografía referida a lesiones genitales femeninas debido a esquistosomiasis (Poggensee y col., 2000, 2001). La cervicitis y la vaginitis por esquistosomas a menudo son asintomáticas, pero se pueden manifestar de modo similar a esas patologías por otras causas (Williams, 1967); un extendido de Papanicolaou de rutina puede mostrar huevos con espinas terminales, la biopsia puede mostrar huevos no ácido-alcohol resistentes, y un extendido vaginal en fresco con hidróxido de potasio al 10% puede demostrar la presencia de huevos de *S. haematobium* (Swart y van der Merwe, 1987). En vaginitis crónicas severas (y en algunos casos, cervicitis) con placas arenosas, las pacientes pueden referir dispareunia *de ambos miembros de la pareja*. Las lesiones de la vagina y el cuello uterino por esquistosomas puede predisponer a la paciente a adquirir infección por HIV y SIDA, al igual que las enfermedades de transmisión sexual ulcerativas (Feldmeier y col., 1994).

La estenosis cervical incompleta causada por las placas fibrosas y arenosas pueden no observarse hasta el parto, cuando el borramiento del cuello cervical sin dilatación exige una cervicotomía o una cesárea. En algunos casos menos frecuentes se produce retención de la menstruación por estenosis cervical completa, que requiere cervicoplastia. Se han hallado huevos de esquistosoma al fin del embarazo en la placenta y el líquido amniótico, pero **no hay informes documentados de esquistosomiasis fetal**. La infestación materna se asocia con aumento de la proporción de partos prematuros y bajos pesos al nacer (Siegrist y Siegrist-Obimpeh, 1992), y la esquistosomiasis tubárica se puede asociar con mayor incidencia de embarazos tubáricos (Ville y col., 1991). Se ha asociado depósito ovárico de huevos y granulomas con fibrosis focal de la estroma cortical, pero es necesario descartar antes otras causas de infertilidad en los pacientes con esquistosomiasis (Williams, 1967).

Vejiga

La enfermedad esquistosomiásica de la vejiga incluye poliposis esquistosomiásica (fig. 21-21A), parches arenosos (véase fig. 21-21B), "vejiga contraída", ulceraciones esquistosomiásicas (véase fig. 21-21F), hiperplasia urotelial (figs. 21-22 y 21-23), metaplasia (véanse fig. 21-D y F), displasia y síndrome de cáncer de vejiga (véase fig. 21-21C). **La poliposis esquistosomiásica de la vejiga** (véase fig. 21-21A) **consiste en múltiples pólipos inflamatorios de gran tamaño relacionados con grandes cargas de huevos localizados durante el estadio activo de la enfermedad** (Smith y col., 1977d). En ocasiones, estos pólipos retienen su naturaleza polipoide en el estadio inactivo (Smith y col., 1974a, 1977d). Pueden obstruir el orificio uretral o los ureterales y sangrar lo suficiente para producir retención de coágulos (hemocistos) o anemia, o ambos. Los pólipos que se forman cerca del cuello vesical pueden ocluir en forma temporaria o completa el vaciamiento vesical, por lo que causan combinaciones de retención urinaria e incontinencia. Casi el 60% de las lesiones polipoides de la vejiga en pacientes con esquistosomiasis son consecuencia de condiciones patológicas distintas de la esquistosomiasis, por ejemplo cistitis polipoide (Smith y col., 1974a). La poliposis esquistosomiásica de las vías urinarias bajas producen signos, síntomas y hallazgos de laboratorio de esquistosomiasis "activa" y se tratan con quimioterápicos, como ya se observó. Las lesiones polipoides obstructivas resistentes a la terapéutica antiesquistosomiásica pueden requerir resección mediante un procedimiento a cielo abierto o transuretral.

El síndrome de "vejiga contraída" esquistosomiásico se observa con mayor frecuencia durante el estadio crónico activo tardío, cuando la carga de huevos es máxima. Se manifiesta como dolor abdominal inferior profundo constante y dolor pelviano, urgencia, polaquiuria diurna y nocturna e incontinencia (Duvie, 1986). El depósito de huevos es intenso y afecta los niveles más profundos del músculo detrusor, pero también son notables las placas fibrosas densas y arenosas. Si bien el trígono aparece normal o con hiperemia y edemas mínimos, el músculo detrusor está indurado y engrosado,

Fig. 21-21. Aspecto macroscópico de esquistosomiasis urinaria humana. **A.** Vejiga abierta por una incisión anterior en Y. Las paredes posterior y apical tienen numerosos pólipos eritematosos, granulares, sésiles y pedundulados (*flecha*), característicos del estadio activo temprano de la esquistosomiasis urinaria. **B.** Corte coronal a través del ápice de una vejiga fijada con formol. Se ha expandido la lámina propia y fue reemplazada por una placa arenosa granulada fina, de color amarillo tostado (*flecha*), característica de los focos crónicos inactivos. Hay pequeñas placas arenosas dispersas sobre el músculo detrusor fibrótico y atrófico, e incluso en la grasa perivesical. La porción eritematosa más superficial de la lámina propia contiene algunos huevos viables con respuesta granulomatosa (estadio crónico activo de la esquistosomiasis urinaria). **C.** Corte coronal a través de la parte media de una vejiga, después de inflar y fijar con formol. La lámina propia (*flecha*) ha sido reemplazada por una placa arenosa concéntrica, más destacada en el margen del carcinoma exofítico de células pavimentosas con diferenciación moderada. La pared vesical está atenuada, salvo por el tumor (t). No hay evidencias de depósito reciente de huevos en el tracto urinario inferior (estadio crónico inactivo de esquistosomiasis urinaria, que se suele hallar en el síndrome de cáncer vesical con bilharzia). **D.** Vejiga abierta con incisión anterior en Y, que muestra varias características de la esquistosomiasis urinaria crónica inactiva severa. La totalidad de la lámina propia ha sido reemplazada por una placa arenosa. Se distinguen focos de epidermización cerca de la *flecha blanca*. El orificio ureteral izquierdo (parte derecha del campo) muestra dilatación marcada (el denominado uréter en hoyo de golf de la uropatía esquistosomiásica). El orificio ureteral derecho (punta de la *flecha negra*) muestra estenosis marcada. **E,** Colon rectosigmoide con poliposis. Se ven numerosos pólipos sésiles y pedunculados. Muchos son eritematosos, lo que indica depósito activo de huevos, con formación de granulomas. Algunos presentan extremos hemorrágicos necróticos. **F.** Superficie de la mucosa de una muestra de cistectomía parcial (elipse de 4-5 cm) de un paciente en estadio crónico inactivo de la enfermedad. Hay una úlcera esquistosomiásica crónica estrellada. A pesar de la inactividad de la enfermedad, estas úlceras pueden producir profusos sangrados. Las estrías mucoides pálidas del margen de la úlcera (*flecha*) son zonas de metaplasma adenoide (células caliciformes).

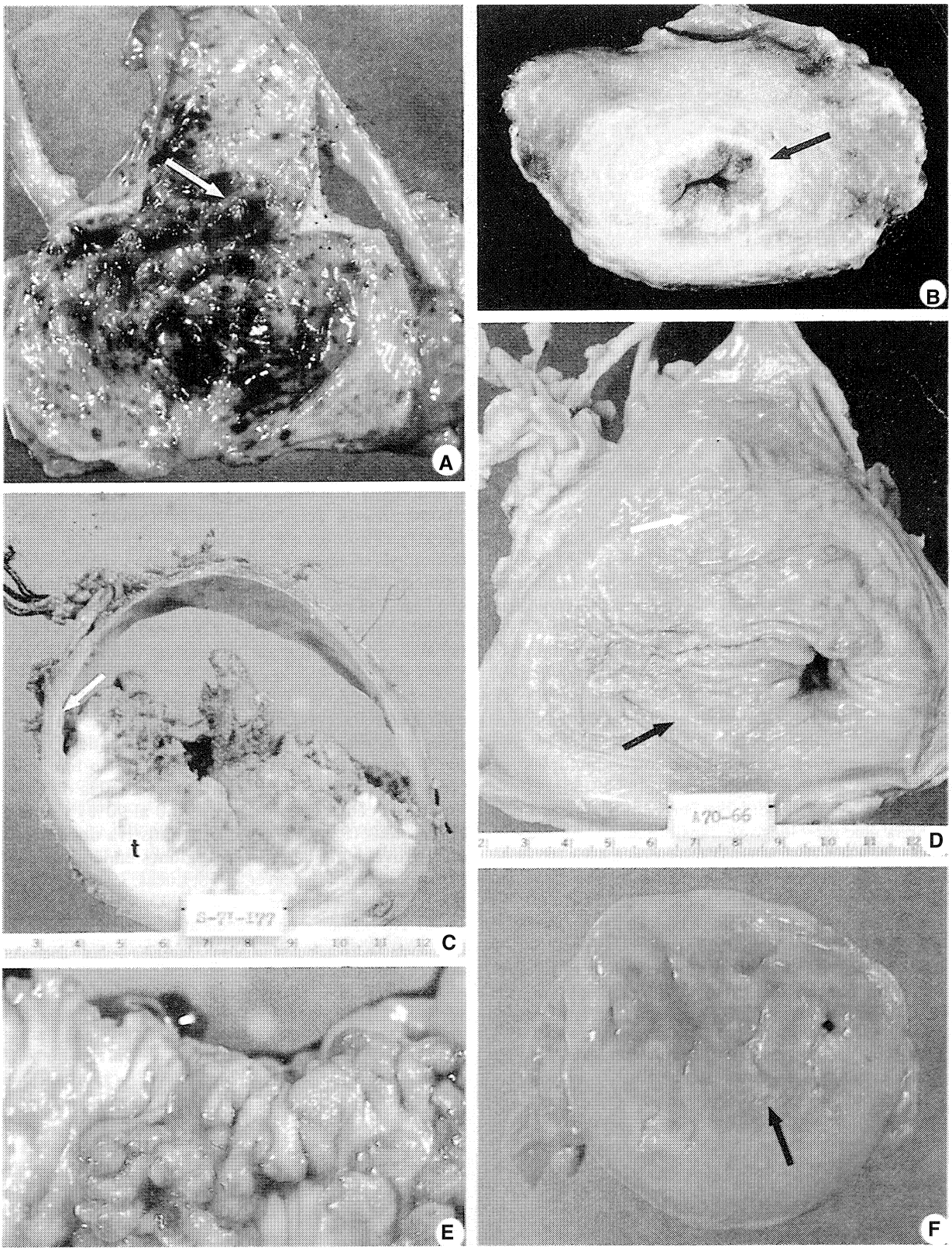


Fig. 21-21. Véase epígrafe en la página anterior.

al igual que toda la pared de la vejiga, y la luz vesical se reduce hasta apenas 50 mL de capacidad funcional. La vejiga contraída crónica se ha manejado de diversas maneras, por ejemplo desnervación vesical, derivación urinaria, ileocistoplasia en parche en copa e hidrodistensión con anestesia, además de la quimioterapia antiesquistosomiásica.

Se observan dos tipos de *úlceras de vejiga* por esquistosomas (Smith y col., 1977a). En algunos casos, la ulceración esquitosomiásica aguda se puede presentar en el estadio activo, cuando un pólipo necrótico descama en la orina. La ulceración esquistosomiásica crónica más frecuente (véase fig. 21-21F) es una secuela de grandes infestaciones (> 250.000 huevos/g de tejido vesical), sobre todo en los estadios inactivo (70%) o activo crónico tardío (27,5%). Estas lesiones se asocian con micción "con sensación urente" constante e intenso dolor profundo y duro pelviano y suprapúbico (a menudo descrito como "quemante" o "perforante") que se irradia hacia el periné o, en los casos en que se afecta el trígono, hacia el glande del pene. A menudo, los pacientes describen una "pesadez" perineal anterior al dolor punzante más intenso. Más del 90% de estos pacientes tienen antecedentes de secuelas y complicaciones previas, y el 10% ha sido sòmetido a cirugías previas debido a esquistosomiasis urinaria. En más de la mitad de los pacientes se observa hematuria (hematuria macroscópica en el 35%) y piuria (piuria macroscópica en el 20%) en más de la mitad de los pacientes.

Estas úlceras comienzan en la línea mediosagital posterior de la vejiga, o cercana a ella, desde el trígono hasta el ápice posterior, pero por lo general en la pared posterior media a superior. Se pueden extender en dirección vertical u horizontal, y en casos poco frecuentes, en ambas (úlcera en cruz). A menudo coalescen múltiples lesiones de la línea media. Comienzan como lesiones estrelladas (similares a hendiduras perpendiculares profundas) de la mucosa y luego se transforman en largas úlceras ovoides alargadas. Se encuentran con mayor frecuencia en hombres jóvenes (edad promedio, 29 años), lo cual sugiere que son consecuencia de cargas de huevos que se acumulan con rapidez, pero no se conoce nada más sobre su patogenia (Smith y col., 1977a).

Las úlceras vesicales profundas crónicas requieren cistectomía parcial dado que la fulguración rara vez produce alivio de los síntomas o curación de la úlcera.

En humanos se observa una fuerte asociación entre *hiperplasia urotelial* (véanse figs. 21-22 y 21-23) con esquistosomiasis urinaria severa (no leve), y en todos los estadios de la enfermedad; sin embargo, hay una asociación aun mayor con infecciones de las vías urinarias por bacterias (Smith y col., 1974a). Hay una fuerte asociación entre metaplasia y displasia urotelial e infección severa por *S. haematobium*, con mayor frecuencia en los estadios inactivos de la enfermedad, y más relacionadas con esquistosomiasis urinaria que con infecciones de las vías urinarias por bacterias (Smith y col., 1974a).

El urotelio de los pacientes con *metaplasia* (véanse figs. 21-21D y F) exhibe diferenciación pavimentosa o adenoide; la metaplasia pavimentosa más común cubre el espectro que va desde el epitelio hiperplásico de transición hasta la epidermización (Smith y col., 1974a). Otra causa de metaplasia pavimentosa urotelial, la deficiencia de vitamina A, no tiene un papel importante en la metaplasia de origen esquistosomiásico (Borel y Etard, 1988). A menudo, la *displasia* acompaña la metaplasia pavimentosa en una forma comparable desde el punto de vista histológico con el espectro metaplasia –displasia– carcinoma in situ del cuello uterino (Smith y Christie, 1986), y **es común que el cáncer de vejiga por esquistosomiasis se acompañe de metaplasia y displasia uroteliales** (Khafagy y col., 1972). No obstante, el urotelio displásico no manifiesta citoqueratinas de bajo peso molecular (Tungekar y col., 1988b), como ocurre en la metaplasia cervical uterina displásica (Bobrow y col., 1986).

Se ha relacionado la esquistosomiasis urinaria con cáncer urotelial (vesical) (véase figs. 21-21C), a partir de comienzos del siglo XX. **El síndrome de cáncer vesical por bilharzias se manifiesta con un inicio temprano (40 a 50 años de edad) y elevada frecuencia de carcinomas de células pavimentosas (60 al 90%) y adenocarcinomas (5 a 15%), y hay exhaustiva documentación proveniente de muchas regiones endémicas para *S. haematobium*** (Cheever, 1978; Lucas, 1982; Al-Shukri y col., 1987b; Thomas y col., 1990; Bedwani y col., 1998). No obstante, en diversas autopsias no seleccionadas provenientes de las mismas regiones se han observado frecuencias similares de cáncer de vejiga con esquistosomiasis y sin la patología (Smith y col., 1974a; Cheever y col., 1978) y no se demostró relación entre cáncer

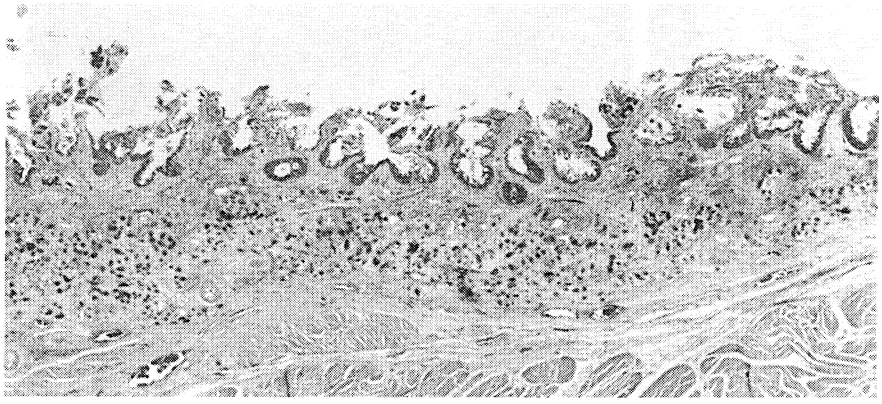


Fig. 21-22. Lámina propia de vejiga en esquistosomiasis urinaria crónica activa de grado 2. Hay moderada hiperplasia urotelial. La lámina propia superficial contiene huevos pálidos (viables) y granulomas circundantes, con un infiltrado moderado y difuso de eosinófilos, linfocitos y células plasmáticas. Las porciones más profundas de la lámina propia contienen huevos calcificados muertos en una matriz fibrótica. El músculo detrusor superficial se distingue en la parte inferior del campo. (Tinción con hematoxilina-eosina, × 25.)

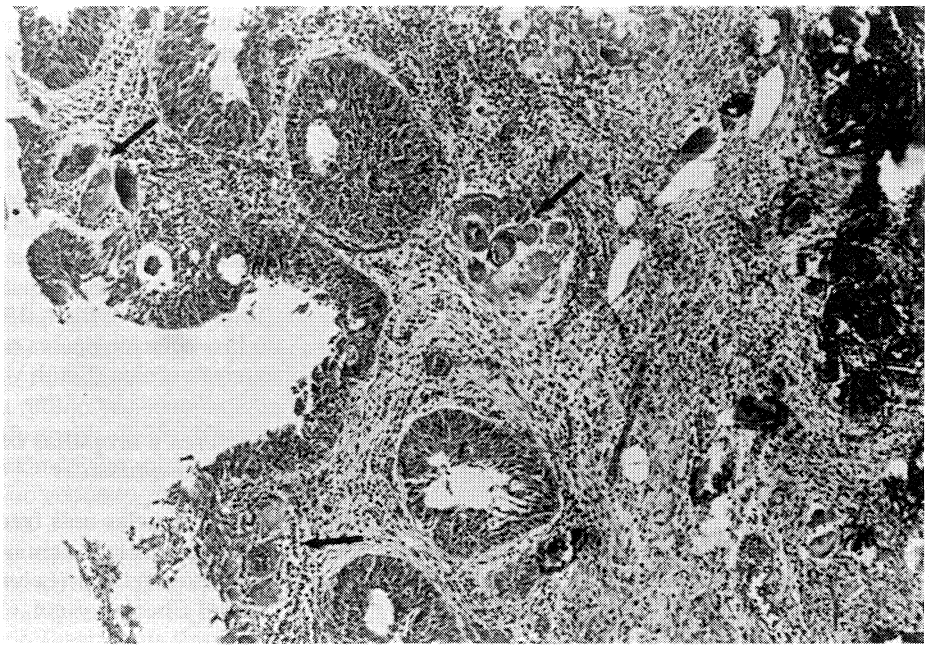


Fig. 21-23. Mayor aumento de la lámina propia de la vejiga que se ilustró en la figura 21-22, que muestra hiperplasia urotelial (parte izquierda del campo), huevos viables (*flechas*) y una placa arenosa (*parte superior derecha del campo*) con huevos calcificados acumulados. (Tinción con hematoxilina-eosina, × 125.)

de vejiga y cargas de huevos en las vías urinarias bajas (Smith y col., 1974b; Lucas, 1982).

La carcinogénesis urotelial es un proceso con varios pasos. Los trabajos experimentales indican que la infección bacteriana crónica, los cuerpos extraños (por ejemplo huevos calcificados de *S. haematobium*) y la concentración urinaria de nitrosaminas, administradas en forma experimental, inducen cáncer urotelial (Hicks y col., 1982; Harzmann y col., 1983; Davis y col., 1984, 1985). Los cuerpos extraños en la mucosa y los huevos calcificados de *S. haematobium* son el principal sitio de generación de cánceres experimentales inducidos por nitrosaminas (Hicks y col., 1982). De modo similar, los cánceres de vejiga humanos se originan en las regiones con mayores cargas de huevos, con independencia de la magnitud global de carga de huevos en la totalidad de las vías urinarias (Christie y col., 1986). **La UOE predispone a la infección de las vías urinarias** (véase el análisis posterior) **por bacterias que producen nitrosaminas carcinogénicas** (E. Merzabani y col., 1979; Hicks y col., 1982; Abdel-Tawab y col., 1986). Se ha demostrado la presencia de nitratos, nitritos y compuestos *N*-nitroso en la orina de pacientes con cáncer de vejiga por bilharzias (Mostafa y col., 1994). Los pacientes con esquistosomiasis urinaria crónica y hepatoesplénica también excretan niveles elevados de metabolitos carcinogénicos de triptófano (Abdel-Tawab y col., 1986); en Egipto muchos pacientes están coinfestados. La esquistosomiasis urinaria estimula la producción de β-glucuronidasa por el urotelio hiperplásico; así desconjuga los carcinógenos inactivos y los torna activos (Fripp, 1988).

Además, se ha asociado el cáncer vesical por bilharzia con ciertos subtipos de linfocitos T y niveles alterados de diversas linfocinas en orina (Raziuddin y col, 1991; Rosin y col., 1994a, 1994b) y algunas de estas anomalías parecen estar asociadas con inestabilidades cromosómicas en células uroteliales (Rosin y col., 1994a, 1994b). El antígeno leucocitario humano (HLA)-B16 y los antígenos Cw2 están relacionados con cáncer vesical por bilharzia, pero hay una correlación negativa con HLA-A9, que escinde el antígeno Aw24 (Wishahi y col., 1989).

En consecuencia, **la esquistosomiasis urinaria: 1) es un cocarcinógeno o promotor del cáncer urotelial y establece la ubicación del tumor, 2) altera la diferenciación histológica a carcinoma de células pavimentosas por su efecto metaplásico directo** (Smith y Christie, 1986; Christie y col., 1986) **y 3) predispone a infecciones bacterianas que aumentan los carcinógenos urinarios.**

Más del 40% de los carcinomas de células pavimentosas asociados con esquistosomiasis urinarias son carcinomas bien diferenciados (grado 1) o quizá verrugosis exofíticas, y tienen buen pronóstico. La mayor parte aparece en las paredes posterior (40-50%) y laterales (alrededor del 30%) de la vejiga. Los tumores exofíticos constituyen casi el 70% de los cánceres de vejiga por bilharzia, mientras que el 25% son tumores endofíticos ulcerados. Los carcinomas por bilharzia menos diferenciados, que tienen peor pronóstico, pierden sus antígenos de superficie de los grupos sanguíneos ABO(H) (Halim y col., 1986) y producen citoqueratinas de bajo peso molecular (Tungekar y col., 1988a). La esquistosomiasis urinaria aumenta la frecuencia de leiomiosarcomas vesicales, que son poco comunes; la diferenciación histológica entre los leiomiosarcomas y los poco frecuentes carcinomas de células pavimentosas de tipo ahusado se simplificó mediante las técnicas de inmunoperoxidasa para queratina y mioglobina (Tungekar y Al-Adnani, 1986).

El cáncer de vejiga por bilharzia suele ser de diagnóstico tardío, cuando aparece necroturia, dolor o hemorragia, o cuando se realizan radiografías o cistoscopias por otras causas. Dado que la mayoría de estos cánceres son carcinomas exofíticos bien diferenciados que descaman los tumores necróticos superficiales, la necroturia es más común que en los cánceres de vejiga no esquistosómicos.

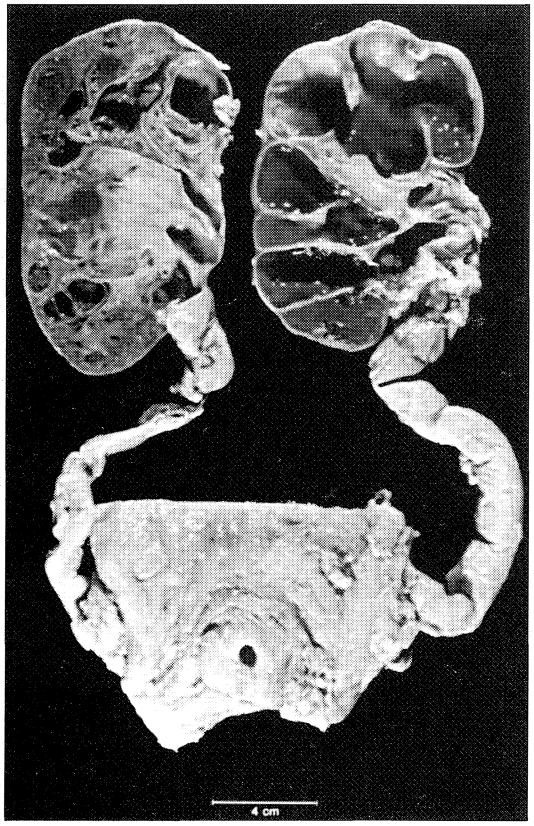


Fig. 21-24. Uropatía obstructiva esquistosomiásica. La vejiga y los uréteres se fijaron por inflado con formalina, y se seccionó la vejiga por la parte coronal. El hidrouréter izquierdo (parte derecha del campo) está dilatado (diámetro externo 2 cm) y tiene paredes finas en todo el curso extravesical (hay estenosis intersticial del uréter detrás de la vejiga) y parece haber un uréter atónico; se ve tortuoso y retorcido. El riñón izquierdo exhibe hidronefrosis estadio IV (terminal) con atrofia medular completa y cortical casi completa, y la pelvis renal está llena de material oxidado gelatinoso; es hidronefrosis simple, sin complicaciones. El uréter derecho exhibe un hidrouréter de pared con engrosamiento moderado (es probable que sea tónico), con hidronefrosis de estadio II a III y complicaciones de pielonefritis aguda y crónica. El paciente falleció por septicemia secundaria a la pielonefritis renal derecha, por lo que la esquistosomiasis urinaria se clasifica como causa subyacente de la muerte.

La lisis focal de calcificaciones vesicales concéntricas en las radiografías pelvianas (en especial si el "agujero" aumenta después su tamaño) es patognomónico del cáncer de vejiga en regiones endémicas. Se han desarrollado criterios citológicos que distinguen los cánceres de las atipias inducidas por esquistosomiasis, por lo que en la actualidad se puede estudiar el paciente mediante un examen citológico urinario (El-Bolkainy y col., 1982).

A menudo el tratamiento es quirúrgico e incluye exenteración pelviana anterior radical y creación de una derivación urinaria.

Urolitiasis

Se asocia ureteritis quística calcinosa con infestación por *S. haematobium*, en especial en las infestaciones severas (Smith y col., 1974a; Cheever y col., 1978).

La formación de cálculos de las vías urinarias puede complicar la estenosis esquistosomiásica en zonas incluidas en el "cinturón de piedra", por ejemplo Egipto (Ghorab, 1962). En Egipto es más común la ureterolitiasis que la nefrolitiasis en los pacientes con infestación por *S. haematobium*, respecto de los controles (Smith y col., 1974a), y se halló una asociación entre pielonefritis y urolitiasis (Smith y col., 1974a; Cheever y col., 1978). Estudios en otras áreas endémicas para *S. haematobium* no mostraron correlación entre esquistosomiasis urinaria y urolitiasis (Ibrahim, 1978; Elem, 1984). En consecuencia, En Egipto la asociación denota una relación epidemiológica más que patogénica (Smith y Christie, 1986).

Uréteres y uropatías obstructivas esquistosomiásicas

Las secuelas más frecuentes y más peligrosas de la esquistosomiasis urinaria son consecuencia del compromiso ureteral (Lehman y col., 1973; Smith y col., 1974a, Cheever y col., 1978; Smith y Christie, 1986). Mediante autopsias (Edington y col., 1970; Smith y col., 1974a; Cheever y col., 1977) y estudios comunitarios se estableció que el **hidrouréter y la hidronefrosis se relacionan con la presencia y la intensidad de infestación por *S. haematobium***. La UOE (fig. 21-24; véanse también figs. 21-18, 21-19 y 21-21D) incluye estenosis anatómicas y funcionales o ambas, hidrouréter e hidronefrosis (Smith y Christie, 1986), al igual que en otras formas de uropatía obstructiva. **La UOE tiene dos componentes: 1) la obstrucción y 2) su efecto sobre el uréter proximal.** Los pacientes con hidrouréter *e* hidronefrosis esquistosomiásicas tienen infestaciones más severas que los que solo tienen hidrouréter (Smith y col., 1974a). La UOE se presenta con asimetría bilateral; se ha observado que los pacientes con UOE bilateral tienen mayores cargas de huevos que aquellos con UOE unilateral (Smith y col., 1974a).

Las cargas ureterales de huevos se correlacionan con las cargas de huevos de todas las vías urinarias y son máximas en el extremo distal, adyacente a la vejiga, con progresiva disminución en dirección proximal, salvo para el poco frecuente compromiso focal del uréter superior en las lesiones segmentarias "segunda o tercera lumbar" y "quinta lumbar" (Smith y col., 1974a; Smith y col., 1977b). No sorprende que las lesiones ureterales por esquistosomas sean más comunes en los uréteres intersticiales y yuxtavesicales (Fam, 1964; Smith y col., 1974a, 1977; Cheever y col., 1978; Al-Shukri y Alwan, 1983; Al-Shukri y col., 1987a).

La obstrucción y sus efectos sobre el uréter proximal presentan diferencias cuantitativas y cualitativas en los estadios activo e inactivo. En la esquistosomiasis *activa*, el depósito y la acumulación de huevos comienza en la *lámina propia*, incluye el uréter en forma progresiva y se disemina hacia las capas musculares. **Con mayor frecuencia, la obstrucción ureteral es causada por lesiones polipoides concéntricas o hemiconcéntricas (que forman un "cinturón" alrededor del músculo ureteral) en el uréter intersticial y extravesical adyacente,** aunque las lesiones polipoides de la vejiga urinaria se

pueden enquistar en el meato ureteral y el uréter intersticial. Además, los huevos perforan el urotelio ureteral y permiten el flujo retrógrado de orina ácida y rica en sales hacia el intersticio ureteral, lo cual causa espasmo del músculo ureteral (Ugaily-Thulesius y col., 1988). **Se observa hipotonía ureteral, ausencia o disminución de la frecuencia y la amplitud del peristaltismo ureteral y excreción retardada, incluso antes de dilatación ureteral demostrable por medio de radiografías,** y se produce excreción retardada en más de la mitad de los casos examinados (Abdel-Halim y col., 1985; Bahar y col., 1988). En la enfermedad activa, el principal problema puede ser la disfunción ureteral, en lugar de la estenosis anatómica. Además, se observa reflujo vesicoureteral en el 20% de los pacientes (Hanafy y col., 1975). No obstante, a menudo la única indicación del desarrollo de uropatía obstructiva temprana es un modesto dolor cólico del flanco (Lehman y col., 1973).

La obstrucción anatómica es más notable en las esquistosomiasis urinarias *crónica activa tardía* e *inactiva.* Se ha detectado estenosis ureteral anatómica en hasta el 80% de las obstrucciones, con cálculos o sin ellos (Fam, 1964; Lehman y col., 1973; Smith y col., 1974a, 1977b; Cheever y col., 1978; Al-Shukri y Alwan, 1983). En el resto de las obstrucciones, la luz ureteral es permeable, a menudo dilatada, pero la pared ureteral es rígida y fibrótica, y el uréter proximal adyacente está dilatado y trabeculado, lo cual indica obstrucción funcional (Lehman y col., 1973; Smith y col., 1974a, 1977b; Cheever y col., 1978). Estas obstrucciones no estenóticas son causadas por parches arenosos que obliteran en forma concéntrica todas las capas de músculo ureteral y generan un segmento dilatado rígido y aperistáltico; el peristaltismo en ambos lados de este segmento es asincrónica, y la orina fluye hacia atrás y adelante sin efectividad (Smith y col., 1977b).

La obstrucción puede tener lugar en el meato ureteral (< 1%), el uréter intersticial (10 al 30%), el uréter yuxtavesical (20 al 60%), el tercio inferior (pelviano) del uréter (15 al 50%) o combinaciones contiguas de estas zonas (30 al 60%) (Gelfand, 1948; Fam, 1964; Smith y col., 1977b; Al-Shukri y Alwan, 1983). Las placas arenosas o fibrosas alrededor del orificio ureteral pueden producir estenosis completa o incompleta del meato o incompetencia abierta, el denominado uréter en hoyo de golf. Sin embargo, el flujo vesicoureteral puede ser algo menos frecuente (2 al 14%) que en el estadio activo.

Las consecuencias de estas obstrucciones son el hidrouréter y la hidronefrosis. La configuración anatómica del músculo ureteral difiere en los tercios superior, medio e inferior, por lo que la deposición de huevos durante la enfermedad *activa* enquistada sobre el músculo superficial en los tercios inferior y superior del uréter, compromete primero el músculo longitudinal y luego el circular, con alargamiento, antes que dilatación, de esos segmentos. Por el contrario, en principio el depósito de huevos en el tercio medio debilita el músculo circular, por lo que causa dilatación antes que elongación. Dado que la deposición de huevos disminuye en dirección proximal y los uréteres están fijos en ambos extremos y en el borde de la pelvis, el alargamiento y la dilatación moldean primero el "asa pelviana" del hidrouréter y luego el "asa abdominal" tan típico de la esquistosomiasis urinaria (Smith y col., 1977b).

Tres tipos de hidrouréter se asocian con la obstrucción por esquistosomas: segmentaria (es decir, cilíndrica o fusiforme), tónica y atónica (Smith y col., 1977b). Las *dilataciones ureterales segmentarias* constituyen el 25% de la UOE; casi el 80% de ellas se encuentran en el uréter inferior y se acompañan de obliteraciones musculares ureterales concéntricas debidas a fibrosis y placas arenosas; en algunas aparece también hipertrofia del músculo ureteral en dirección proximal a una obstrucción. **Rara vez se asocian lesiones segmentarias con hidronefrosis importante;** una variante poco frecuente (< 2%) afecta todo el uréter o la mayor parte de él (es decir, es multisegmentaria) en placas arenosas concéntricas, por lo que convierten todo el uréter en un tubo dilatado, arenoso, indurado, rígido y de paredes gruesas que no exhibe peristaltismo (Smith y col., 1977b). El *hidrouréter tónico* que se encuentra en el 25 a 30% de los pacientes con UOE es un **uréter dilatado, tortuoso, de paredes gruesas y trabeculado, con marcada hipertrofia del músculo ureteral y acción peristáltica activa, aunque retardada.** Afecta todo el uréter en dirección proximal a una lesión obstructiva, a menudo con estenosis funcional, y suele haber significativa hidronefrosis, que por lo general se resuelve tras aliviar la obstrucción (Smith y col., 1977b). El *hidrouréter atónico* que se observa en el 35% de los pacientes con OUE **es un uréter con marcada dilatación, muy tortuoso, de paredes finas, sin peristaltismo y con músculo ureteral fibrótico atrófico**. Suele estar afectada la totalidad del uréter proximal a una obstrucción, a menudo con hidronefrosis avanzada; la recuperación de la función renal tras la remoción de la obstrucción suele no ser tan buena como en los hidrouréteres tónicos (Smith y col., 1977b).

Por lo general, el hidrouréter precede a la hidronefrosis; en consecuencia, la hidronefrosis representa el estadio final de la sucesión de secuelas (Lehman y col., 1974a, 1977b; Cheever y col., 1978). La hidronefrosis esquistosómica pasa de la dilatación pelviana renal progresiva a atrofia medular, y luego borra casi en su totalidad la médula, antes de aparecer atrofia cortical (Smith y col., 1974a, 1977b). Esta progresión explica la disminución de la función tubular (en especial la concentración máxima de orina) antes del compromiso de la función glomerular (Lehman y col., 1971, 1973). La prueba de concentración de 18 horas es anormal al inicio de la hidronefrosis esquistosomiásica, y es la única prueba funcional renal de rutina que muestra alteraciones antes de que se agrave la uropatía obstructiva. La elevación de los niveles de β_2-microglobulina indica compromiso cortical (Coopan y col., 1987).

De modo similar, la infestación superpuesta de las vías urinarias reduce la concentración de la orina, y los efectos de la obstrucción y la infestación sobre la concentración urinaria son aditivos (Lehman y col., 1971); incluso pueden inducir poliuria severa y un síndrome símil diabetes insípida. El índice de filtración glomerular y el flujo plasmático renal se alteran muy tarde en el curso de UOE. Algunos pacientes con vías urinarias muy obstrui-

das y severa hidronefrosis bilateral mantienen una depuración de creatinina adecuada. Es una situación muy precaria, y una infección bacteriana superpuesta puede iniciar el rápido deterioro de la función renal, uremia y muerte (Lehman y col., 1970). **La resolución completa de la función renal deteriorada ocurre entre uno a dos meses posteriores al tratamiento antiesquistosomiásico, cuando la obstrucción es causada por la enfermedad activa** (Lehman y col., 1973). Un estudio de 1999 informa que la quimioterapia no solo revierte la UOE, sino que además la previene, incluso en personas que se vuelven a reinfestar (Subramanian y col., 1999). De modo similar, las pérdidas de la función renal en la hidronefrosis severa consecuentes de las lesiones "inactivas" pueden revertir a la condición normal después de la cirugía exitosa (Smith y col., 1977b), pero la uropatía obstructiva no se alivia solo con quimioterapia.

Aunque la UOE severa puede ser asintomática, la mayoría de los pacientes que concurren al consultorio urológico tienen antecedentes de cólicos renales o dolor inguinal recurrentes durante períodos variables de hasta 40 años (Smith y col., 1977b; Al-Shukri y Alwan, 1983; Fievet y col., 1987).

La estenosis ureteral residual posterior a la quimioterapia exitosa se suele poder solucionar con cirugía; según al extensión y la ubicación del estrechamiento se utilizan procedimientos por resección o por dilatación. Se ha informado que la *dilatación con balón* es efectiva en las estenosis anatómicas (Jacobsson y col., 1987); sin embargo, a menudo se observa estenosis repetida tras la dilatación mecánica (Wishahi, 1987).

Cuando se afectan el meato urinario, el uréter intersticial, la unión ureterovesical o el uréter inferior se pueden usar diversas cirugías plásticas para reconstruir una válvula funcional. La mayoría de estos procedimientos son variantes de la operación de Leadbetter-Politano (Politano y Leadbetter, 1958; Leadbetter y Leadbetter, 1961). Si bien son muy efectivas en algunos pacientes (Smith y col., 1977b; Al-Shukri y Alwan, 1983), otros autores han observado reestenosis (Umerah, 1981).

En las lesiones largas o multisegmentarias, la resección de la porción afectada implica que queda un uréter residual inadecuado para la reimplantación; en estos casos, los cirujanos han utilizado con éxito colgajos vesicales de Boari-Ockerblad, colgajos de Boari-Küss, vejigas ileales, uterostomías intravesicales suprapubianas y ureteroileocistostomías, con el cuidado de orientar el segmento ileal en dirección isoperistáltica (Abdel-Halim, 1980, 1984; Al-Shukri y Alwab, 1983; Abu-Aisha y col., 1985). La estenosis aislada del meato se puede solucionar mediante meatoplastia simple (Al.-Shukri y Alwan, 1983). Cuando el uréter presenta una obstrucción que no se puede resolver, es posible proporcionar alivio mediante drenaje por nefrostomía de largo plazo o creando un uréter ileal.

Complicaciones de la uropatía obstructiva esquistosomiásica

Estudios de autopsias no seleccionadas no indican asociaciones entre la esquistosomiasis urinaria y la pielonefritis, pero documentan un marcado aumento de pielonefritis en pacientes con UOE severa (Smith y col., 1974a; Cheever y col., 1978). Estudios clínicos comunitarios amplios han corroborado los estudios de biopsias (Lehman y col., 1973; Hicks y col., 1982). **La UOE y la pielonefritis son aún más frecuentes en presencia de cistitis histológica, obstrucción de la salida vesical o cistitis bacteriana** (Smith y col., 1974a; Cheever y col., 1978).

La infestación por esquistosomas en poblaciones endémicas a menudo se agrega o interrelaciona con otras condiciones patológicas de las vías urinarias, por ejemplo infecciones de las vías urinarias superiores e inferiores y obstrucción debido a prostatismo o la formación de cálculos urinarios. **La UOE, la urolitiasis, obstrucción de la salida vesical y la cistitis bacteriana son factores predisponentes de pielonefritis**, y los pacientes con mayor cantidad de factores de riesgo durante períodos prolongados están en mayor situación de riesgo (Smith y Christie, 1986).

La pielonefritis xantogranulomatosa, que representa la respuesta de las células T relativamente anérgicas a diversas especies de bacterias, puede coexistir con granulomas intactos alrededor de los huevos de *S. haematobium* (Bazeed y col., 1989). No se ha asociado ninguna predilección significativa entre la infestación humana por *S. haematobium* y glomerulopatías, nefropatía hipertensiva o amiloidosis (Smith y col., 1974a; Cheever y col., 1978), pero hay informes ocasionales de síndrome nefrótico (con cambios histopatológicos mesangioproliferativos, membranoproliferativos o mínimos) que remiten tras el tratamiento exitoso de la infestación por *S. haematobium* (Greenham y Cameron, 1980; Turner y col., 1987) o cambios histológicos sin enfermedad clínica (Beaufils y col., 1978).

Tracto gastrointestinal

La carga de huevos de *S. haematobium* aumenta en forma progresiva a medida que desciende el intestino; el mayor incremento tiene lugar entre el ángulo esplénico y el colon sigmoide (Smith y col., 1974a; Vheever y col., 1977, 1978). La carga de huevos en el colon sigmoide y el recto se correlacionan bien con la intensidad de infestación global, por lo que estos sitios son lugares de depósito de huevos "habituales", más que ectópicos aberrantes (Smith y col., 1975). Es posible que el depósito de huevos comience antes, pero proceda con mayor lentitud en el recto y el colon sigmoide que en las vías urinarias inferiores (Smith y col., 1975); los huevos pueden aparecer en las heces antes que en la orina, pero el recuento cuantitativo de huevos en heces no se correlaciona con la intensidad de la infestación.

La presencia de *parches arenosos en el recto* se asocia con enfermedad severa en las vías urinarias inferiores (Lehman y col., 1973; Smith y col., 1974a), pero los parches arenosos en el colon proximal y el íleon representan sitios ectópicos y no son diagnósticos de compromiso de las vías urinarias inferiores (Lehman y col., 1973; Smith y col., 1974a, 1975; Fataar y col., 1985).

En la *poliposis colónica esquistosomiásica* (véase fig. 21-21E), más frecuente en Egipto, la mucosa inflamada

se recubre de masas granulomatosas sésiles o pedunculadas, o ambas. Esta condición causa dolor abdominal, disentería, agarrotamiento de los dedos y artralgia (causada por formación de hueso nuevo), anemia por pérdida de sangre y enteropatía con pérdida de proteínas (documentada por estudios de excreción de ^{51}Cr-albúmina) con edema y anasarca (Lehman y col., 1968; El-Masry y col., 1986). Se produce poliposis rectal en infestaciones por *S. haematobium* sin coinfección por *S. mansoni*. La mayoría de los pólipos rectales y sigmoides contienen huevos de *S. mansoni* y *S. haematobium* (Lehman y col., 1973; Smith y col., 1977c; Cheever y col., 1978), pero el síndrome de poliposis colónica solo es provocado por *S. mansoni* (Lehman y col., 1973; Smith y col., 1977c; Cheever y col., 1978). La frecuencia de poliposis colónica en Egipto, donde las coinfestaciones por *S. haematobium* y *S. mansoni* permiten posibles apareamientos cruzados, y su ausencia en Brasil, donde solo hay *S. mansoni*, sugiere que los machos de *S. mansoni* apareados con hembras de *S. haematobium* podrían causar el síndrome de poliposis; este apareamiento cruzado se ha demostrado en animales de experimentación (Khalil y Mansour, 1995).

Las *cargas de huevos en el apéndice* exceden las del intestino adyacente en las infestaciones por *S. haematobium*, pero no por *S. mansoni* (Smith y col., 1974a, 1975). La apendicitis esquistosomiásica se puede tornar sintomática en infestaciones graves (Edington y col., 1975; Adebamowo y col., 1991) y hay asociación directa (pero no relación de causa) entre esquistosomiasis activa y las grandes cargas de huevos en apéndice (Smith y col., 1975). En consecuencia, se deben analizar con cuidado los pacientes con apendicitis esquistosomiásica para detectar UOE (Smith y Christie, 1986). Pueden aparecer apéndices calcificadas en radiografías o CT de abdomen (Fataar y Satayanath, 1986).

Otros sitios

Las cargas *hepáticas* de huevos de *S. haematobium* a menudo son superiores que las de *S. mansoni*, pero la fibrosis e hipertensión portal de Symmer no son causadas por infestación por *S. haematobium* (Edington y col., 1970; Smith y col., 1974a; Cheever y col., 1977). Las cargas *pulmonares* significativas de huevos de *S. haematobium* reflejan la intensidad de la infestación global, pero se desarrollan en los estadios tardíos de la enfermedad y no inducen el desarrollo de angiopatía pulmonar o cor pulmonale (Edington y col., 1970; Smith y col., 1974a; Cheever y col., 1977, 1978).

El *depósito ectópico de huevos* puede tener lugar durante cualquier estadio de la infestación (incluso el período premanifiesto) y en cualquier sitio anatómico (Alves, 1958). Se encuentran granulomas esquistosómicos, placas arenosas y bilharziomas (véase análisis posterior) en piel, pericardio, mediastino (Ashour, 1990), mesenterio, vesícula biliar, tiroides y glándulas suprarrenales, que pueden estar causados por depósito aberrante de huevos o microembolización. Estos huevos rara vez producen síntomas (Smith y Christie, 1986).

Los bilharziomas son masas fibrogranulomatosas exuberantes inducidas por los huevos de esquistosoma depositados donde no se pueden escapar por excreciones. Los grandes (en ocasiones de hasta 30 cm de diámetro) tumores resistentes lobulados presentan una superficie de corte rosado blanquecino con trazas miliares de color tostado a amarillento. A menudo se originan en la serosa colorrectal, los mesenterios, el apéndice, la vejiga, los genitales internos femeninos y el epidídimo, pero pueden aparecer siempre que el depósito ectópico de huevos sea prolongado. Cuando son pedunculados se pueden retorcer y simular una catástrofe abdominal aguda o intraescrotal.

El **compromiso del SNC** es poco frecuente, pero cuando ocurre es grave. En general se centra en la médula espinal inferior y produce lesiones al ocupar espacio, mielitis o mielitis transversa (Pitella, 1997). Puede ser consecuencia de depósito aberrante de huevos o microembolización a través del plexo de Batson (Smith y Christie, 1986). El depósito ectópico de huevos puede afectar raíces nerviosas, leptomeninges o médula espinal, por lo que evoca los distintos síndromes de radiculitis, tumor simulado de médula espinal o mielitis transversa. La incontinencia es un síntoma de presentación frecuente en expatriados con esquistosomiasis aguda y mielitis transversa. Una característica clínica importante es la aparición súbita cuando la infestación es premanifiesta, leve o latente (es decir, en apariencia inactiva, tras un curso clínico activo previo); los huevos pueden no detectarse en heces y orina. El diagnóstico y el tratamiento son muy urgentes, pues los déficit motores a menudo progresan con rapidez a paraplejía permanente. Es esencial una historia clínica exhaustiva, que incluya el registro de exposición a aguas infestadas por esquistosomas; en más de la mitad de los pacientes hay significativa eosinofilia en líquido cefalorraquídeo. **Cabe destacar que los resultados negativos de exámenes de heces y orina no descartan este diagnóstico.**

Las actuales recomendaciones de tratamiento son laminectomía temprana para aliviar el edema y la compresión de la médula, y tratamiento antiesquistosómico con supresión simultánea de las respuestas inflamatoria e inmune mediante corticosteroides, pero el resultado depende de la ubicación y la extensión del daño neural fijo. Algunos pacientes responden al tratamiento farmacológico solo; otros pacientes mantienen déficit permanente a pesar del tratamiento. Se pueden formar "lesiones de masa" esquistosómicas encefálicas (Pollner y col., 1994), pero son poco frecuentes en infestaciones por *S. haematobium,* aunque se ven a menudo en infestaciones por *S. japonica*.

Resumen

***S. haematobium* produce lesiones muy variables, que dependen de la intensidad, duración y actividad de la infestación y de la focalización de la deposición de huevos.** Por lo general, las infestaciones graves producen lesiones de las vías urinarias inferiores, con significativas morbilidad y mortalidad. Además, las deposiciones ectópicas pueden producir lesiones significativas impredecibles en algunos pacientes. El diagnóstico de esquistosomiasis urinaria debe incluir la diferenciación

de las especies y la determinación de la actividad y la severidad de la infestación. El tratamiento debe incluir quimioterapia inicial de los casos activos con seguimiento a los 2 a 3 meses, con el fin de asegurar la cura parasitológica y reevaluar la enfermedad residual, sobre todo UOE, y el remedio quirúrgico de estas lesiones residuales. Además, los pacientes que han padecido esquistosomiasis urinaria severa deben cumplir un seguimiento a largo plazo para asegurar una intervención temprana en el desarrollo de cáncer urotelial.

FILARIASIS GENITAL

Las enfermedades por filarias se clasifican en afecciones linfáticas o no linfáticas. ***Wuchereria bancrofti* es responsable del 90% de los casos de filariasis linfática humana y tiene amplia diseminación en los trópicos.** Es un parásito humano exclusivo, sin reservorios animales. Se ha hallado *Brugia malayi* y *Brugia timori*, causales del resto de filariasis linfáticas humanas, en primates y felinos, y son exclusivos del Lejano Oriente. Los parásitos filariales *no linfáticos* (especies *Loa, Dipetalonema, Dirofilaria* y *Mansonella*) rara vez tienen manifestaciones urogenitales, pero se sabe que *Onchocerca volvulus,* el agente de la ceguera de río africano, causa linfadenopatía inguinal masiva, "ingles colgantes" y elefantiasis escrotal (véase más adelante).

Filariasis linfática

Los síntomas de filariasis bancroftiana y brugiana varían entre inflamación linfática aguda con fiebre y linfangitis localizada, y linfadenopatía transitoria, hasta dilatación linfática crónica con hidrocele, elefantiasis de las extremidades y quiluria (Ottesen, 1989; Dreyer y col., 2000).

Biología y ciclo vital

Las filarias linfáticas son nematodos alargados (100 × 0,3 mm para las hembras y 40 × 0,1 para los machos de *W. bancrofti*) vivíparos. El ciclo procede desde los seres humanos al mosquito y viceversa. Los vectores urbanos más comunes de *W. bancrofti* son los miembros del omnipresente complejo *Culex pipiens,* pero las filarias se han adaptado a una amplia variedad de mosquitos *Culex, Anopheles, Aedes y Mansonella* en distintos entornos.

Los mosquitos hembra ingieren las microfilarias, las larvas del primer estadio, cuando se alimentan con sangre. Las microfilarias mudan y se transforman en larvas infestantes, que pasan a las glándulas salivales de los mosquitos. Las larvas se depositan sobre la piel en la siguiente comida del mosquito. Si bien son incapaces de atravesar la piel intacta, las larvas infectantes pueden penetrar por el sitio de la picadura y atravesar la conjuntiva normal o la mucosa bucal (Ah y col., 1974b; Sullivan y Chernin, 1976).

Se desconoce el periodo premanifiesto de las infestaciones humanas por *Wuchereria,* pero se cree que es más prolongado que el de *Brugia* (que varía entre 53 y 131 días, en animales de experimentación), aun cuando las larvas llegan al pulmón del huésped por vía hematógena pocos minutos después de la inoculación. Las últimas dos transformaciones de las larvas tienen lugar en los linfáticos cercanos a los sitios de anidación final de los vermes adultos; estas transformaciones con mudas incitan la inflamación local.

Las filarias adultas viven en las grandes vías linfáticas. Los adultos de *W. bancrofti* tienen predilección por los vasos linfáticos periaórticos, ilíacos, inguinales e intraescrotales, mientras que *B. malayi* prefiere los linfangiolos inguinales y más distales, y *B. timori* comienza en los ganglios inguinales y luego incluye en forma progresiva los linfangiolos más distales (Partono, 1987).

La mayor parte de la hembra madura de *Wuchereria* se compone del útero, que contiene todos los estadios, desde los huevos hasta las microfilarias maduras (fig. 21-25). La descarga de microfilarias a la sangre es regulada por un sistema de retroalimentación que mantiene un nivel constante de microfilaremia. Sin embargo, no hay una relación constante entre la cantidad de vermes y el nivel de microfilaremia. De hecho, soólo se encuentra microfilaremia en el 30 a 40% de todas las infestaciones. No se han podido dilucidar mediante investigaciones los mecanismos reguladores que producen los ritmos circadianos de la microfilaremia; sin embargo, la oportunidad de los picos de microfilaremia de cada foco endémico se corresponde con el pico de periodo de alimentación de los vectores mosquito locales.

Distribución y epidemiología

La filariasis linfática afecta 120 millones de personas en 73 países, e India representa el 40% de las infestaciones globales (Ramaiah y col., 2000). ***W. bancrofti* tiene amplia distribución en los trópicos y subtrópicos.** En contraste con la distribución de *Wuchereria*, la distribución de *Brugia* es relativamente focal y limitada a las poblaciones rurales del sudeste tropical de Asia, y se extiende desde la costa oeste de India hasta Nueva Guinea, las Filipinas y Japón. *B. timori* está restringida al este de Indonesia (Michael y col., 1996). Diversos mosquitos intervienen en la transmisión y se han informado patrones circadianos de microfilaremias en distintos focos endémicos. Solo una pequeña porción de picaduras de mosquitos (<1%) son infestantes, incluso en áreas hiperendémicas. **Se produce enfermedad linfática obstructiva en personas que han padecido infestaciones repetidas durante muchos años.**

Patología y patogenia

Los hallazgos epidemiológicos y los experimentos en animales indican con claridad que las reacciones del huésped contra las microfilarias difieren de las de los vermes adultos (Kurniawan-Atmadja, 1998). En los experimentos, los huéspedes vacunados contra microfilarias se tornaron amicrofilarémicos, mientras que los vermes adultos desarrollan con normalidad y su útero contiene microfilarias (Wong y col., 1969).

Aunque las características patológicas y clínicas difieren entre pacientes de zonas endémicas y no endémicas,



Fig. 21-25. Hembra adulta intacta de *Wuchereria bancrofti* en un vaso linfático de epidídimo con inflamación aguda. Nótense los estadios de desarrollo de las microfilarias dentro del útero del vermes (× 100).

en ambos grupos se desarrollan significativas respuestas inmunes humorales y celulares (Steel y col., 1996). Los títulos de IgE específica para filarias aumentan y se ha observado la muerte in vitro de microfilarias mediada por IgE-eosinófilos; también están elevados los parámetros de sensibilización de células T. No obstante, los pacientes de las regiones endémicas manifiestan anticuerpos bloqueantes IgG_4 y células T supresoras específicas de antígeno. La extensión de la regulación inmune hacia abajo se correlaciona con la ausencia de secuelas patológicas y la presencia de microfilaremia. Además, los pacientes con respuestas hiperérgicas a las filarias desarrollan síndromes filariales "ocultos", por ejemplo eosinofilia tropical o neumonitis intersticial eosinofílica (Piessens, 1982; von Lichtenberg, 1987; Davis, 1989; Ottesen, 1989). A pesar de los adelantos en inmunopatología filarial, no se ha demostrado que estas respuestas inmunes protejan contra infestaciones repetidas; se ha demostrado resistencia parcial a la reinfección e incremento parcial en distintos sistemas experimentales (Ah y col., 1974a).

Período premanifiesto

El período premanifiesto se conoce, sobre todo, por infecciones experimentales por *Brugia* en gatos, perros y pájaros, pero algunas muestras de tejido obtenidas de soldados de la Segunda Guerra Mundial en un estadio comparable confirmaron los estudios experimentales (Wartman, 1974). Las lesiones son difusas y se relacionan poco con la cantidad y el tamaño de los vermes en desarrollo. Los vasos linfáticos que contienen vermes están dilatados o varicosados ("linfangiectasia"), pero poco inflamados, con escasos eosinóficos y linfocitos. Hay considerable edema, vasodilatación e infiltración inflamatoria de los tejidos drenados por los linfáticos, incluso hidrocele (von Lichtenberg, 1957). Los ganglios linfáticos están aumentados de tamaño, pero no es clara la relación entre compromiso de los ganglios linfáticos y edema. Rara vez se encuentran vermes adultos en muestras de biopsia humana, pero son distintivos el carácter de tejido areolar y la inflamación de ganglios linfáticos.

Infestación establecida temprana

Las lesiones de la infestación establecida no remiten, en cambio persisten en forma activa o dejan cicatrices significativas y obstrucción linfática. Las lesiones pueden aparecer en las zonas de anidación de los vermes (funiculoepididimitis, orquitis, linfangitis filarial, absceso filaria) en la distribución linfática (p. ej., hidrocele, linfadenitis, edema genital) o en ambas. Las filarias adultas muertas o moribundas a menudo se detectan en tejido extirpado por cirugía, lo cual sugiere que la muerte de las filarias provoca la respuesta inflamatoria.

Las lesiones varían desde inflamación nodular, que simula una neoplasia, hasta supuración, que simula una enfermedad bacteriana aguda (véase fig. 21-25). Desde el punto de vista histológico, las lesiones nodulares muestran granulomas masivos alrededor de los fragmentos cuticulares o filarias necróticas. **La eosinofilia tisular es un dato diagnóstico útil, pero puede estar ausente.** La mayoría de las lesiones filariales exudativas, en especial las subcutáneas, simulan abscesos fluctuantes con exudado purulento rico y blanquecino, que rodea el vermes moribundo y es estéril, desde el punto de vista bacteriológico (O'Connor y Hulse, 1935).

En última instancia, la inflamación filarial episódica cesa y los linfáticos obliterados y rodeados por tejido cicatrizal poco organizado quedan. Por el contrario, tras la inflamación latente severa y continua, puede desarrollar-



Fig. 21-26. Hidrocele de gran tamaño y elefantiasis escrotal. (Gentileza del Dr. B.H. Kean. Según Zaiman H: A Pictorial Presentation of Parasites. Disponible de H. Zaiman, MD. PO Box 543, Valley City, ND 58072.)

se una masa palpable o un cordón indurado. Las consecuencias de la obstrucción linfática varían con la ubicación de la obstrucción (véase más adelante); la característica común es la acumulación de linfedema o fluido del hidrocele, asociada con infiltrados linfoides.

Infestación tardía

Las complicaciones de la infestación tardía incluyen grandes hidroceles y elefantiasis escrotal y peniana (figs. 21-26 a 21-28). **No se conocen con exactitud la patología ni la fisiopatología de la obstrucción linfática filarial.** Los estudios linfangiográficos señalan que la obliteración inicial de los vasos linfáticos es superada por formación de colaterales; luego, estos colaterales se obstruyen de manera progresiva y, por último, se produce la dilatación linfática. La dilatación linfática aumenta a medida que las filarias adultas de las sucesivas reinfestaciones se asientan en vasos linfáticos cada vez más distales. De este modo, en la infestación felina primaria por *Brugia*, los vermes se ubican en el tronco poplíteo; los vermes de las posteriores infestaciones se alojan en linfáticos más distales y obliteran los colaterales (Ewert, 1971). Los linfangiomas de la filariasis tardía presentan ricas redes de vasos linfáticos intercomunicantes que se extienden a través de los tejidos linfedematosos hacia las capas dérmicas superficiales, que se drenan poco hacia los troncos inguinofemorales e ilíacos (Kanetkar y col., 1966). Es probable que la fleboesclerosis y la flebotrombosis significativas contribuyan a desarrollar linfedema, en especial en el cordón espermático.

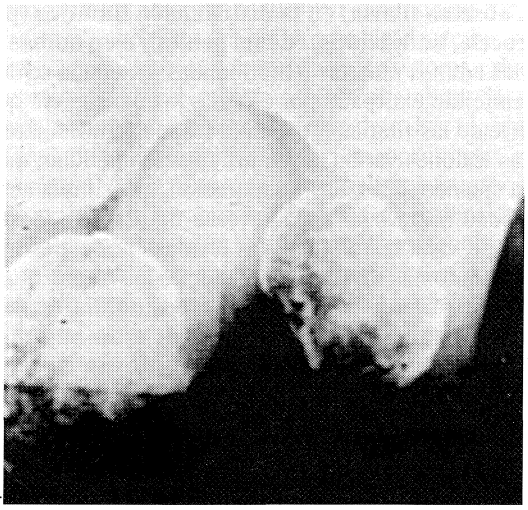


Fig. 21-27. Calcificaciones intraescrotales bilaterales en un paciente con filariasis. (Gentileza del Dr. B.H. Kean. Según Zaiman H: A Pictorial Presentation of Parasites. Disponible de H. Zaiman, MD. PO Box 543, Valley City, ND 58072.)

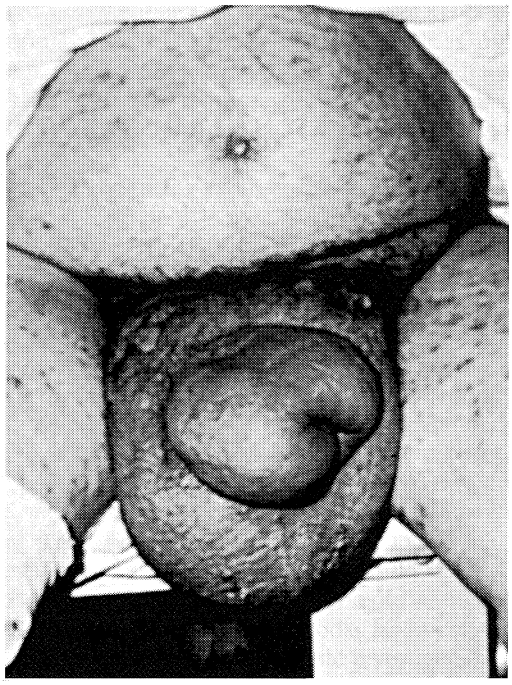


Fig. 21-28. Elefantiasis de pene y escroto. (Gentileza del Dr. M Wittner. Reproducido de Zaiman H: A Pictorial Presentation of Parasites. Disponible de H. Zaiman, MD. PO Box 543, Valley City, ND 58072.)

Se ha demostrado la relación entre obstrucción linfática e intensidad de infestación filarial en infestaciones experimentales por *Brugia* (Ewert, 1971). Las infestaciones graves debidas solo a filarias pueden producir linfedema, pero la tumefacción y la inflamación se exacerban por infección de la extremidad afectada (Bosworth y Ewert, 1975). Aunque las bacterias no desempeñan un papel importante en la quiluria, y el hidrocele filarial rara vez se sobreinfecta, a menudo hay sobreinfección de la elefantiasis y la linfa escrotal (Olszewski y col., 1997). En consecuencia, la infección bacteriana es un factor contribuyente importante, e inevitable después de haberse esta-

blecido el linfedema (Dreyer y col., 2000). Para confirmar aun más el papel de la infección, se ha observado que la elefantiasis clásica se puede prevenir cuando se instruye a los pacientes con extremidades hinchadas sobre el uso de jabón antiséptico y tienen acceso a antibióticos (Maher y Ottesen, 2000).

La preferencia de sitios anatómicos de las filarias bancroftianas no se ha estudiado en forma metódica en humanos. Los estudios seriados en autopsias masculinas demuestran que la cola del epidídimo y el cordón espermático inferior son las ubicaciones más constantes de los vermes, y a menudo los únicos sitios afectados en las infestaciones leves (Galindo y col., 1962). Así, la funiculoepididimitis es la consecuencia directa más común de filariasis bancroftiana, y el hidrocele la indirecta más común. Si se presume que las infestaciones severas saturan el hábitat de preferencia y obligan a la diseminación centrífuga de las filarias adultas hacia sitios cada vez más distantes, la saturación de los troncos linfáticos inguinales (que inducen el edema escrotal) inicia el enquistamiento en los linfáticos femorales (que causan elefantiasis de las extremidades inferiores) y en dirección proximal hacia los linfangiolos renales (con producción de várices linfáticas, cuya ruptura intrapelviana causa quiluria).

Manifestaciones clínicas

La filariasis linfática clínica se manifiesta como una de cuatro formas: 1) asintomática, 2) fiebres filariales, 3) lesiones crónicas y 4) eosinofilia tropical.

Asintomática

Las personas residentes de las zonas endémicas pueden tener serología positiva o reactividad de las pruebas cutáneas frente a los antígenos filariales, pero sin microfilaremia ni evidencia clínica de filariasis. Los niveles de anticuerpo antifilarial IgE específico son comparables a los de pacientes con anomalías crónicas, pero significativamente superiores a los de personas con microfilaremia asintomática e inferiores a los con eosinofilia tropical. Pueden estar en el período premanifiesto.

La microfilaremia asintomática puede aparecer en pacientes con respuestas inmunes efectoras reguladas hacia abajo. Desarrollan mecanismos efectores de células T específicos de antígeno y anticuerpos IgE, pero estos últimos se tornan ineficaces por los subtipos de células T supresoras específicas de antígeno filarial y anticuerpos IgG_4 bloqueante (Ottesen, 1989). Es probable que estas personas hayan desarrollado tolerancia a los antígenos filariales in utero (Weil y col., 1983). Además, se ha observado generación de niveles elevados de IL-12 en pacientes con microfilaremia crónica (King y col., 1995).

Fiebres filariales y anomalías crónicas

Los pacientes con "fiebre filarial" presentan fiebres episódicas, linfangitis-linfadenitis, funiculoepididimitis, edema transitorio y pequeños hidroceles agudos. **Por lo general son amicrofilarémicos.** Los pacientes con anomalías crónicas tienen hidrocele, linfedema, quiluria y escroto linfático, y suelen ser amicrofilarémicos. Los expatriados residentes en zonas endémicas durante el tiempo suficiente para soportar infestaciones filariales repetidas constituyen una parte del grupo de pacientes que padecen fiebre filarial; a diferencia de los pacientes con fiebre filarial endémica que de manera inexorable progresa a anomalías crónicas, su enfermedad disminuye, quizá debido a que la repatriación impide infestaciones posteriores.

La filariasis temprana evoluciona de la filariasis premanifiesta y progresa hacia el estadio crónico tardío con diversas lesiones progresivas: hidrocele, funiculoepididimitis, orquitis, elefantiasis escrotal y peniana, escroto linfático y quiluria. No revierten con tratamiento o el cese de exposiciones repetidas (Fan y col., 1995). **En principio, la filariasis bancroftiana se centra en el epidídimo y se disemina en sentido centrífugo con las infestaciones repetidas. Por lo general, la filariasis brugiana comienza en los linfáticos distales al tracto urogenital**; en consecuencia, es menos frecuente el compromiso urológico y tiene lugar más tarde en el progreso de la enfermedad.

FUNICULOEPIDIDIMITIS

La mayoría de los casos sintomáticos de funiculoepididimitis filarial aparecen antes de la cuarta década de vida del paciente. El ataque puede ser aislado, con remisiones, o repetitivo y progresivo. El dolor local, que a menudo se irradia al testículo o simula un cólico ureteral, se puede acompañar de síntomas sistémicos.

La tumefacción grumosa o acordonada palpable puede simular un tumor intraescrotal o torsión del cordón, y se puede acompañar de hidrocele o edema de tejidos blandos. Es común la eosinofilia. La inflamación puede aparecer complicada por varicocele o trombosis del plexo pampiniforme, lo que aumenta el dolor y las molestias. La sobreinfección bacteriana de la corditis filarial aguda es una complicación poco frecuente, pero letal, que causa intenso dolor, fiebre elevada y tromboflebitis séptica.

El pronóstico del ataque filarial funicular es incierto. Los casos leves *pueden* involucionar de manera espontánea, pero en un entorno endémico, con mayor frecuencia auguran futuras recurrencias o el desarrollo de linfedema crónico, o ambos (Kazura y col., 1995). Dado que la enfermedad a menudo simula una neoplasia maligna clínica, en última instancia muchos pacientes son sometidos a cirugía, con frecuencia a orquiectomía homolateral. Incluso en la funiculitis filarial severa, el cordón espermático suele estar intacto y permeable, a diferencia de lo que ocurre en la infección bacteriana ascendente; es poco frecuente la esterilidad por filarias. Un enfoque racional de la funiculoepididimitis filarial incluye un estudio exhaustivo de las causas malignas, filariales y bacterianas. Se deben prescribir los antibióticos adecuados para la enfermedad bacteriana, y se debe tratar la filariasis mediante la descompresión o escisión quirúrgicas de los ganglios filariales, con cuidado de preservar el testículo y el cordón. Cuando la funiculoepididimitis es recurrente, dolorosa y deformante, o complicada por el compromiso de vasos sanguíneos, se justifica una cirugía más radical.

La orquitis es poco frecuente y tiene muchas características de epididimitis. *Puede* simular un tumor testicular maligno de desarrollo rápido.

Hidrocele

En las zonas endémicas es difícil diferenciar el hidrocele filarial del idiopático sobre bases clínicas o de laboratorio. Rara vez se detectan las microfilarias o los vermes adultos en el líquido del hidrocele, pero un líquido lechoso o rico en sedimentos sugiere un origen filarial. El hidrocele acompañado de nódulos en el cordón o el epidídimo y antecedentes de viajes hacia en una zona endémica o residencia en ella sugieren filariasis. El descubrimiento de una túnica fibrosa gruesa, en especial con depósitos de colesterol o de calcio, debería sugerir el diagnóstico de filariasis; de hecho, la calcificación de la túnica es tan infrecuente en el hidrocele idiopático que su presencia sugiere con fuerza una causa infecciosa, y en particular filarial. El tratamiento de elección es la escisión del saco intacto del hidrocele; un método alternativo es la inversión con escisión parcial (Jachowski y col., 1962). Se pueden ignorar los hidroceles pequeños que no aumentan de tamaño.

Elefantiasis escrotal y peniana y escroto linfático

No es inusual el edema escrotal leve durante la infestación temprana o con hidrocele establecido. El edema peniano es poco frecuente, y el monstruoso aumento de tamaño elefantiásico del escroto o el pene descritos en los libros de texto se producen en su mayor parte en pacientes que no tienen acceso a atención médica. La elefantiasis de las extremidades inferiores presenta la dificultad del diagnóstico diferencial entre la causa filarial o de otro tipo, pero la elefantiasis genital rara vez se debe a otras causas, por ejemplo neoplasia maligna, cirugía de ganglios linfáticos o irradiación. El único tratamiento disponible en la actualidad es la escisión y la reconstrucción plástica mediante colgajo cutáneo de espesor total (Jantet y col., 1961); a menos que haya infección bacteriana asociada, la curación quirúrgica es aceptable, a pesar de que haya linforrea durante y después de la cirugía. Dado que el trastorno fisiológico no se corrige con estos procedimientos, son frecuentes las recurrencias, y las nuevas operaciones son menos exitosas e implican mayores riesgos de complicaciones locales.

El escroto linfático es un edema profuso del escroto, con formación de ampollas y secreción espontánea de linfa; esta condición poco frecuente es casi patognomónica de la infestación filarial severa. Dado que la zona intercrural húmeda se sobreinfecta con gran facilidad por bacterias cutáneas o colónicas, u hongos, a menudo se producen úlceras cutáneas o sepsis sistémica, o ambos.

Quiluria

La quiluria tiene lugar con microfilaremia o sin ella, por lo general en adultos jóvenes; aparece antes en la historia natural de la filariasis que la elefantiasis genital. Los vermes moribundos provocan obstrucción con dilatación linfangiolar proximal. Se demostró la ruptura de una várice linfática en un sistema colector urinario mediante linfangiografías. Por lo general se producen una o más fístulas linfáticas cerca de los cálices renales. En principio, la quiluria puede alarmar a los pacientes, pero a menudo no se tiene en cuenta y puede causar severa pérdida de proteínas, con hipoalbuminemia y anasarca como consecuencia. Por lo general, la quiluria es intermitente, y puede remitir con reposo en cama. El uso de vendajes abdominales que aumentan la presión intraabdominal, con la intención de detener la filtración, es objeto de controversia, y puede incrementar la quiluria en algunos pacientes (Ahrens, 1970). Además, la linfangiografía retrógrada diagnóstica esclerosa las fístulas linfáticas en el 48% de los pacientes, con lo que resulta curativa (Gandhi, 1976). En consecuencia, en muchos casos no es necesaria la corrección quirúrgica; la intervención representa un desafío pues las várices son difíciles de identificar y eliminar. Rara vez se justifica la nefrectomía.

Eosinofilia pulmonar tropical

La eosinofilia pulmonar tropical se presenta en pacientes con respuesta alérgica a los antígenos de las microfilarias; estos pacientes son microfilarémicos (Ong y Doyle, 1998). El síndrome se caracteriza por eosinofilia periférica marcada y sostenida, afectada solo en forma temporaria por los corticosteroides, pero que responde a los fármacos antifilariales, ausencia de lesiones filariales clásicas como por ejemplo linfedema o funiculoepididimitis, presencia de linfadenopatía que puede ser suficiente para simular un linfoma, y notables infiltrados pulmonares, a menudo asociados con manifestaciones alérgicas, en especial asma (Danaraj y col., 1966). Los pacientes desarrollan niveles muy elevados de de IgE específico de filarias y densidades reticulonodulares pulmonares en las radiografías de tórax, que muestran neumonitis intersticial eosinofílica en la biopsia. La frecuencia de este síndrome muestra notables variaciones entre los focos endémicos, y predomina sobre todo en el sur de la India y en Singapur.

Diagnóstico

Una anamnesis y examen físico exhaustivos son fundamentales para sugerir un linfedema por filarias. También se pueden producir funiculoepididimitis por TB, *S. haematobium* y gonorrea. La elefantiasis no filarial puede ser consecuencia de neoplasias malignas, cirugía o irradiación con rayos X, y hay formas idiopáticas, infecciosas y hereditarias de linfedema. El hidrocele idiopático, con varicocele o hernia, o sin ellos, es común en áreas tropicales y no tropicales, pero el hidrocele aparece a menor edad y con mayor frecuencia en las áreas de filariasis endémica (Jachowski y col., 1962).

El hallazgo histológico de vermes adultos es una técnica insensible pero definitiva, desde el punto de vista diagnóstico, y la linfadenectomía puede comprometer aun más el drenaje linfático. **La presencia de microfilarias de *Brugia* o *Wuchereria* en sangre periféri-**

ca, orina quilosa o líquido de hidrocele también es diagnóstica. La identificación de las especies se basa en la presencia o ausencia de vainas y en la cantidad y la posición de los núcleos en el extremo caudal (Hunter y col., 1976). Se deben tomar muestras cuando se producen los picos de microfilarias (p. ej., a la medianoche en el caso de *W. bancrofti* periódica nocturna). La sangre periférica se analiza mejor mediante la técnica de gota gruesa con tinción de Giemsa. Entre los métodos de concentración se incluyen la filtración o la centrifugación de sangre hemolizada. Es importante recordar que la enfermedad amicrofilarémica ocurre en cuatro situaciones: 1) en casos sintomáticos tempranos, en especial en no residentes expuestos por primera vez (personal militar, turistas), 2) en los estadios tardíos de filariasis, sintomáticos o asintomáticos, 3) después del tratamiento con un agente microfilaricida y 4) en casos de eosinofilia pulmonar tropical.

Se han desarrollado inmunoensayos para medir anticuerpos y antígenos circulantes, además de los ensayos biológicos moleculares para la detección del DNA parasitario (Harnett y col., 1998).

Se ha informado la observación ecográfica directa de las filarias adultas en vasos linfáticos de pacientes microfilarémicos y sin otros síntomas, debido a los enérgicos movimientos de los vermes ("signo del baile de las filarias") (Amaral y col., 1994). Mediante linfangiografía se pueden distinguir las filariasis de otras causas de obstrucción linfática, en especial condiciones patológicas con reducida cantidad y competencia de los vasos linfáticos (Jantet y col., 1961). Además, las radiografías simples pueden mostrar vermes calcificados, que son un auxiliar diagnóstico.

Tratamiento

Manejo médico

Desde principios de la década de 1990 han habido drásticos progresos en el desarrollo de nuevas estrategias de control y programas de tratamiento para la filariasis. La nueva metodología busca controlar la transmisión a través de programas de tratamiento masivos y de controlar la enfermedad mediante el tratamiento de cada paciente (Ottesen y col., 1997). En la actualidad se utilizan tres fármacos, solos o en diversas combinaciones y dosis: **dietilcarbamazina (DEC), ivermectin y albendazol** (Shenoy y col., 1999). Se ha usado DEC durante más de 50 años y aún es el estándar de comparación para todos los fármacos nuevos. DEC ha sido aprobada por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos, pero en la actualidad solo se puede obtener a través de los CDC.

Todos los pacientes con infestación filarial, sintomáticos o no, se deben tratar con 6 mg/kg/día de DEC en tres dosis divididas, durante 2 semanas (Noroes y col., 1997; The Medical Letter, 2000). El objetivo de esta terapéutica es abolir la microfilaremia y eliminar los vermes adultos. Se pueden producir efectos secundarios, entre ellos fiebre, cefalea, náuseas, vómitos y artralgias, durante los primeros dos días de tratamiento. Los síntomas se deben a las filarias moribundas, y la severidad es directamente proporcional a la magnitud de la microfilaremia. Los pacientes con recuentos elevados de microfilarias deben comenzar con dosis bajas de DEC los primeros días, con el fin de minimizar estos efectos secundarios. La medicación previa con esteroides y antihistamínicos también puede disminuir estos síntomas. El uso de medias elásticas y la elevación de las extremidades son importantes medidas coadyuvantes para reducir el linfedema. **El meticuloso cuidado de la piel y el tratamiento agresivo de las infecciones secundarias pueden detener y aun revertir el linfedema,** y prevenir el desarrollo de elefantiasis (Ottesen y col., 1997).

El **ivermectin** en una dosis oral única de 200-400 μg/kg tiene efecto microfilaricida comparable con el de DEC. Pero **no tiene efecto sobre las filarias adultas**. En contraste, el **albendazol elimina adultos y microfilarias** en la enfermedad linfática (Ottesen y col., 1999). Estos regímenes son la piedra angular de los programas de tratamiento masivos, que interrumpen con éxito la transmisión al reducir las microfilarias disponibles para los mosquitos vectores en las áreas endémicas.

Manejo quirúrgico

Rara vez se puede realizar cirugía en la elefantiasis genital. Se han diseñado diversos procedimientos para extirpar el tejido redundante y reconstruir el escroto o la vulva.

Pronóstico, prevención y control

La experiencia de la Segunda Guerra Mundial en el teatro del Pacífico ha demostrado que la filariasis temprana puede producir considerables molestias físicas y psicológicas. No obstante, el seguimiento a largo plazo reveló que pacientes infestados en forma incidental rara vez desarrollan hidrocele o elefantiasis.

Se ha usado DEC como fármaco preventivo, administrado en una dosis anual de 6 mg/kg. Los estudios preventivos con ivermectin han tenido efectos sanitarios similares. Entre los principales métodos de control se incluye el uso de insecticidas residuales, de redes contra mosquitos y la reducción de sitios de reproducción.

Oncocerciasis

Onchocerca volvulus es el agente de la *ceguera de río africana* y de *dermatitis crónica* debilitante severa. La oncocerciasis es común en Asia tropical, y también hay focos endémicos en América Central y del Sur. Esta filaria tiene importantes diferencias con *Brugia* y *Wuchereria*, pues: 1) es transmitida por las *moscas negras* de la especie *Simulium*, 2) los vermes adultos habitan en los tejidos subcutáneos y causan nódulos fibrosos palpables en los que se encapsulan y 3) las microfilarias invaden la dermis en forma difusa (y el ojo) pero no se encuentran en la sangre periférica. El diagnóstico y la estimación de la intensidad de la infestación se realizan mediante el examen microscópico de trozos de piel inmersos en solución fisiológica durante 20 a 30 minutos entre un portaobjetos y un cubreobjetos o (después de secar al aire)

con tinción de Giemsa. También se han desarrollado pruebas serológicas y de detección de antígenos (Vincent y col., 2000).

En los estadios tardíos, cuando la ceguera y la dermatitis atrófica son las principales patologías, la infección por oncocercas pueden producir "*ingles colgantes*" o "*elefantiasis escrotal*". Algunas ingles colgantes han sido operadas con éxito y con buen cierre primario de la herida. Las piezas quirúrgicas extirpadas muestran atrofia y fibrosis de los ganglios linfáticos inguinales, con edema subcutáneo y fibrosis superpuesta sobre la dermatitis habitual por oncocercas (Connor y col., 1970). En ocasiones, la oncocerciasis se acompaña de linfadenopatía inguinal gigante, que puede ser un antecedente de la ingle colgante.

La terapéutica fue difícil en el pasado. La suramina es un filaricida adulto efectivo, pero tóxico, sin gran acción contra las microfilarias. El tratamiento de las microfilarias con DEC se complica por las severas respuestas inmunes alérgicas contra las microfilarias moribundas en la piel y en otros sitios (reacción de Mazotti), lo cual, combinado con el curso prolongado de dosis diarias, disminuye el cumplimiento por parte del paciente. Una única dosis oral de ivermectin (150 μg/kg de peso corporal) repetida cada 2 a 6 meses hasta que el paciente es asintomático, demostró ser un exitoso microfilaricida contra oncocercas, con escasas reacciones secundarias (Greene y col., 1985; The Medical Letter, 2000). La distribución de ivermectin se ha usado con éxito para detener la transmisión de *O. volvulus* en una campaña internacional contra la ceguera de río africana, bajo los auspicios de la OMS (Dull y Meredith, 1998).

OTRAS PATOLOGÍAS PARASITARIAS DEL TRACTO GENITOURINARIO

En esta sección se agrupan las infestaciones parasitarias poco frecuentes o en las cuales las manifestaciones urogenitales son superadas por procesos en otros órganos. Incluyen los demás esquistosomas humanos, sobre todo *S. mansoni* y *S. japonicum*, el helminto intestinal *Enterobius*, la cercaria larvaria de la enfermedad hidatídica, y la *Entamoeba histolytica* con todas las manifestaciones proteicas. La tricomoniasis urogenital y las enfermedades protozoarias entéricas de transmisión sexual se analizan en otra parte.

S. mansoni y S. japonica

Si bien los huevos de *S. mansoni* por lo general se depositan en la vejiga y los órganos pelvianos, rara vez su cantidad es sustancial; en Egipto la carga de *S. mansoni* es inferior al 1% de la carga de huevos de *S. haematobium*. *S. mansoni* y *S. japonicum* pueden producir cervicitis crónica, grumos intraescrotales asintomáticos o, en algunos casos, granulomas subcutáneos de la piel del pene o el escroto. Los huevos depositados en el riñón y las vías urogenitales pueden ser eliminados por la orina, o eyaculados en pequeñas cantidades. Estos hallazgos deberían dirigir la atención hacia lesiones esquistosómicas más sustanciales del tracto intestinal, el hígado, la vasculatura pulmonar y el SNC.

Enterobiasis pelviana

El **oxiuro intestinal común *Enterobius vermicularis*, presente en todo el mundo**, migra en ocasiones desde el sitio donde pululan durante la noche, el ano hacia la vagina hasta alcanzar la cavidad peritoneal, a través del útero y las trompas de Falopio. En ese hábitat antinatural los movimientos de los vermes y el depósito de huevos pueden continuar, lo cual produce inflamación del peritoneo pelviano y dolor, fiebre, apendicitis aguda simulada u otras lesiones. Los vermes muertos y los huevos producen granulomas y adherencias; desde el punto de vista macroscópico, estos granulomas se asemejan a tubérculos miliares, y pueden inducir a confusión hasta que se identifican los huevos (Symmers, 1950). Los huevos de oxiuros difieren de los de esquistosomas, pero en ocasiones presentan el fenómeno de Hoeppli. Es poco habitual hallar huevos de *Ascaris* en la misma ubicación pelviana sin una peritonitis grave o perforación (Waller y Ottesen, 1971). En consecuencia, es importante el diagnóstico parasitológico correcto. **El tratamiento de enterobiasis pelviana es simple: pamoato de pirantel, mebendazol o albendazol** (The Medical Letter, 2000).

Enfermedad hidatídica

Ninguna parte de la anatomía humana es invulnerable a los quistes hidatídicos, pero solo se producen hidátides renales en alrededor del 2% de los casos (Musacchio y Mitchell, 1966). **La hidátide es la forma larvaria de *Echinococcus granulosus*, cuyo huésped definitivo es el perro y cuyo principal huésped intermediario es la oveja.** Los principales sitios endémicos de hidatidosis son las zonas de cría de ganado ovino, por ejemplo Australia, Argentina, Grecia, España y el Oriente Medio. Si bien muchas de estas zonas han hecho progresos en la prevención de la transmisión, durante el resto de sus vidas pueden emerger quistes en pacientes con infestación previa. Además, los ciclos de vida salvaje producen casos humanos esporádicos en sitios sin ovejas. Quistes de equinococos de otras especies se encuentran en Alaska, Siberia, partes de Europa (*Echinococcus multilocularis*) (Rausch, 1967) y en América Central (*Echinococcus vogeli*) (D'Alessandro, 1979). En cada instancia, los humanos adquieren los quistes tras la ingesta accidental de los huevos excretados por las heces de perros o huéspedes salvajes alternativos.

En el riñón u otros sitios urogenitales, los quistes hidatídicos evolucionan por crecimiento concéntrico lento y asintomático durante años, y pueden causar síntomas por presión o dolor de flancos, según la ubicación y el tamaño. Mientras es viable y está en crecimiento, la pared del quiste es una membrana parasitaria laminada de polisacáridos, sobre la cual está anclado el epitelio germinativo del parásito (fig. 21-29). El quiste está envuelto por una cubierta fibrosa del huésped, con escasa reacción inflamatoria. Brotes de epitelio evaginan hacia el quiste, generan escólices y quistes hijos que generan sus propios

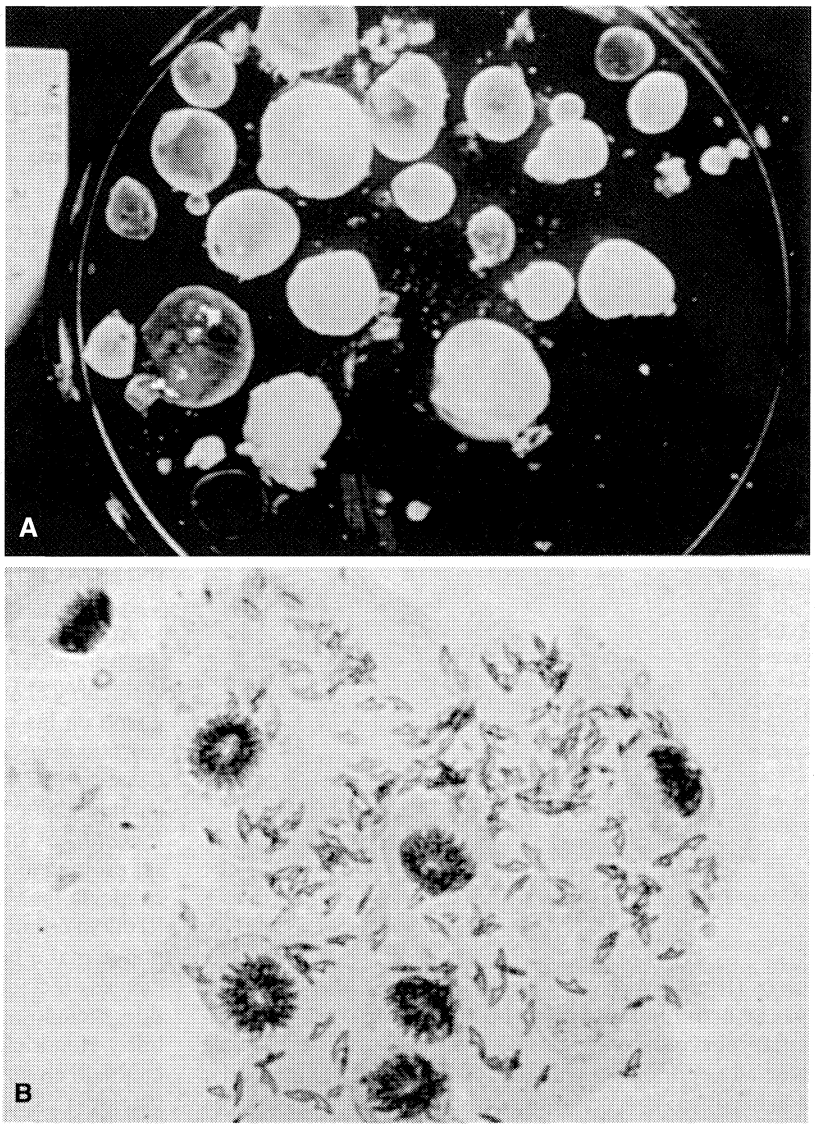


Fig. 21-29. A. Quistes hidatídicos hijos y arenilla hidatídica. **B.** Escólices y ganchillos de *Equinococcus granulosus,* vistos en el examen microscópico de arenillas hidatídicas. (**A** y **B**, según Zaiman H: A Pictorial Presentation of Parasites. Disponible de H. Zaiman, MD. PO Box 543, Valley City, ND 58072.)

quistes hijos; cada escólex constituye una pequeña cabeza invertida de tenia, que se reconoce por su corona de ganchillos (véase fig. 21-19). Las estructuras germinativas están bañadas en fluido del quiste, de alto contenido proteico y antigénico. Los quistes pueden alcanzar 20 cm de diámetro (fig. 21-30).

La presentación urológica más frecuente es un **flanco con dolor sordo crónico o una molestia en la parte baja de la espalda debidos a la presión de los quistes, con hematuria microscópica en casos poco frecuentes**. Por ser focales, los quistes rara vez afectan la función renal. **El diagnóstico se puede realizar mediante radiografías o TC, que muestran un quiste esférico de paredes gruesas y lleno de líquido, a menudo con la pared del quiste calcificada.** Cuando el aspecto radiológico no es diagnóstico, han mostrado su utilidad las pruebas serológicas (disponible a través de laboratorios estatales o los CDC). En la mayoría de los casos, *una vez que se sospecha*, el diagnóstico reviste escasa dificultad. El tratamiento médico recomendado es **albendazol 400 mg dos veces al día, durante 1 a 6 meses**. Algunos pacientes pueden requerir la extirpación quirúrgica de los quistes, debido al tamaño o la ubicación de las lesiones. **Se recomienda administrar praziquantel antes de la cirugía o en el caso de filtraciones del contenido del quiste durante la operación** (The Medical Letter, 2000).

La ruptura de los quistes puede ser repentina, y producir anafilaxia sistémica y filtración de los productos del quiste al peritoneo o el torrente sanguíneo, por lo que pueden aparecer nuevos quistes metastásicos. La ruptura hacia la pelvis renal causa dolor agudo del flanco, seguido de la diseminación de escólices o quistes hijos, con hematuria u obstrucción de las vías urinarias, o sin ellas, o con ambas (Borrell y Barnes, 1933; Musacchio y Mitchell, 1966). Esta complicación poco frecuente se diagnostica por la presencia de escólices o ganchillos en el sedimento urinario.

Amebiasis

En las infestaciones invasivas por *E. histolytica*, el riñón es el quinto sitio en frecuencia de ubicación de abs-

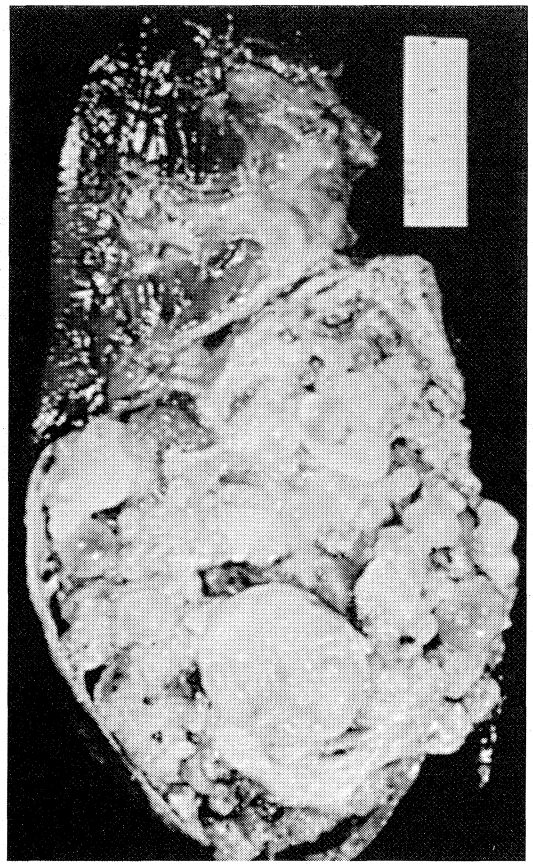


Fig. 21.30. Equinococosis de riñón humano.

cesos (Brandt y Perez Tamayo, 1970). **El absceso siempre se acompaña de otras lesiones invasivas, en particular abscesos en hígado.** Con mayor frecuencia está afectado el riñón derecho. La lesión patológica es similar a la hepática. Una de las manifestaciones más notables es la hematuria, en especial si el absceso induce trombosis de la vena renal. Es necesario instaurar tratamiento médico (**metronidazol o tinidazol**) lo antes posible (The Medical Letter, 2000). **De ser necesaria, se debe retrasar la cirugía hasta iniciar el tratamiento farmacológico; en caso contrario, es probable la diseminación de la infestación amebiana** (Grigsby, 1969).

Se produce ulceración amebiana del periné (p. ej., piel anal, escroto y pene) como continuación de las úlceras rectales, o por contaminación fecal de la piel excoriada. Si bien estas lesiones son poco frecuentes, son muy destructivas y pueden causar deformación permanente de la zona. Es importante que el clínico esté atento, dado que las lesiones se asemejan a úlceras bacterianas o fusoespirilares, pero los márgenes desgastados, la superficie necrótica y decolorada y la indolencia deben sugerir la identificación por el microscopio de las amebas en extendidos de exudado necrótico recién obtenido, teñidos con tricromo o hematoxilina. Son preferibles estos procedimientos al diagnóstico por biopsia. Las lesiones son más frecuentes en niños de zonas endémicas con malas condiciones de higiene y escasez de agua; la mayoría tienen o han tenido disentería. Por lo general, la amebiasis de la uretra y la vejiga son parte de una amebiasis invasiva devastadora, con otras lesiones sistémicas por las cuales el paciente concurre a la consulta médica. Hay buenas revisiones sobre la patología (Brandt y Perez Tamayo, 1970), la cirugía (Grigsby, 1969) y el tratamiento médico de la amebiasis (Ravdin, 2000).

Parásitos poco frecuentes

Muchas especies de nematodos con larvas migratorias se han detectado en orina y órganos urogenitales. Entre ellas *Strongyloides stercoralis* en la hiperinfestación por ese organismo (Whitehill y Miller, 1944), *Toxocara canis* (larva migrante visceral) (Dent y col., 1965) y *Armillifer armillatus* (un pentaestómico primitivo adquirido de reptiles, que se encuentra sobre todo en África y el Sudeste asiático) (Cannon, 1942; Lindner, 1965; Hopps, 1971).

INFESTACIONES PARASITARIAS Y EL RIÑÓN

Algunos de los factores etiológicos de las nefropatías están bien definidas. Se ha demostrado la presencia del antígeno y el anticuerpo de globulina específico del paludismo en las membranas basales glomerulares de niños nefróticos infestados por *Plasmodium malariae* (Ward y Conran, 1969). Aunque no es exclusivo del paludismo cuartano, por lo general esta nefropatía se asocia con *P. malariae*, quizá debido al curso subclínico, que suele ser prolongado. El daño glomerular en la nefrosis palúdica afecta las vías del complemento clásico y alternativo. El curso crónico y progresivo de la nefrosis palúdica responde mal a la terapéutica con corticosteroides. Los pacientes afectados presentan hiperglobulinemia y patrones diferenciados de depuración de proteínas séricas (Soothill y Hendrickse, 1967). La erradicación del paludismo cuartano en un foco endémico disminuye de manera sustancial la cantidad de casos de nefrosis infantil (Gilles y Hendrickse, 1963).

También se ha confirmado la relación entre proteinuria, nefropatía y esquisosomiasis mansoni. La excreción de proteínas urinarias era significativamente mayor en los pacientes infestados por esquistosomas, respecto de los no infectados, en una zona de Brasil libre de paludismo, aunque eran poco frecuentes las manifestaciones severas de esquistosomiasis (Lehman y col., 1975). En los pacientes con infestaciones por *S. mansoni* y enfermedad hepatoesplénica, es decir infestación severa con fibrosis de los túbulos del tronco hepático, hay significativo aumento de la proliferación glomerular mesangial, con cambios membranosos focales (Andrade y Rocha, 1979). Se produce insuficiencia renal en pocos pacientes. Aún se desconoce la patogenia de esta entidad, pero se detecta antígeno circulante de origen intestinal esquistosomiásico (von Lichtenberg y col., 1974) en infestaciones experimentales y humanas por *S. mansoni*. Las inmunoglobulinas, las fracciones de complemento y los antígenos de esquistosomas (Moriearty y Brito, 1977; de Water y col., 1988) se depositan en el mesangio y en las asas glomerulares humanas y de animales de experimentación.

BIBLIOGRAFÍA

Tuberculosis genitourinaria

Agarwalla B, Mohamy CP, Sahu LK, Rath RC: Tuberculosis of the penis: Report of two cases. J Urol 1980;124:927.

Bames PF: Rapid diagnostic tests for tuberculosis—progress but no gold standard. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1497.

Barlett JG: Pocketbook of Infectious Diseases Therapy. 10th ed. Baltimore. Williams & Wilkins, 2000.

Baskinl.LS, Mee S: Tuberculosis of the penis presenting as a subcutaneous nodule. J Urol 1989:141:1430.

Bates JH, Stead WW: The history of tuberculosis as a global epidemic. Med Clin North Am 1993;77:1205.

Bellamy R, Ruwende C. Corrah T, et al: Variations in the NRAMPI gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans.. N Engl J Med 1998;13R:640.

Bennett WM, Singer I, Golper T, et al: Guidelines for drug therapy in renal failure. Ann Intern Med 1977;86:754.

Bjomesjo KB: Tuberculostatic factor in normal human urine. Am Rev Tuberc Pulm Dis 1956;73:967.

Bl(xk AB, Snider DE: Current impact of AIDS on tuberculosis in the United States. Am Rev Respir Dis 1990; Suppl 2:A260.

Bloom BR, Small PM: The evolving relationship between humans and *Micobacteriun tuberculosis*. N Engl J Med 1998;33R:677.

Braasch WF, Walters W, Hammer HJ: Hypertension and the surgical kidney. JAMA 1940;115:1837.

Brahmajothi V, Pitchappan RM, Kakkanaiah VM, et al: Association of pulmonary tuberculosis and HLA in South India. Tubercle 1991;72: 123.

Calmette A, Guérin C: Essai de premunition par le BCG contra l'infection tuberculeuse de l'homme et des animaux. Presse Med 1925;33: 825.

Centers for Disease Control and Prevention: Tuberculosis and AIDS: Connecticut. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1987;36:133.

Centers for Disease Control and Prevention: Tuberculosis morbidity—United States, 1997. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998a;47:253.

Centers for Disease Control and Prevention: Development of new vaccines for tuberculosis: Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis (ACET). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998b;47:1.

Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: Principles of therapy and revised recommendations. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998c;47:1.

Centers for Disease Control and Prevention: Tuberculosis elimination revisited: Obstacles, opportunities, and a renewed commitment. Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis (ACET). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999a;48:1.

Centers for Disease Control and Prevention: 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: U.S. Public Health Service (USPHs) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999b;48;1.

Centers for Disease Control and Prevention: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000;49:1.

Chan SL, Ankerman GJ, Wright JE, et al: Caecocystoplasty in the surgical management of the small contracted bladder. J Urol 1980;124:338.

Chattopadhyay A, Bhatnagar V, Agarwala S, Mitra DK: Genitourinary tuberculosis in pediatric surgical practice. J Pediatr Surg 1997; 32:1283.

Chung JJ, Kim MJ, Lee T, et al: Sonographic findings in tuberculous epididymitis and epididymo-orchitis. J Clin Ultrasound 1997;25:390.

Cohnheim J: Die Tuberkulose von Standpunkte der Infectionskchre. Leipzig. 1879.

Colhy Gil: Tuberculous infections and inflammations of the urinary tract. In Campbell M (ed): Textbook of Urology, vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1954, p 525.

Coulaud MD: Etude experimentale de la tuberculose renale du lapin. J Urol (Paris) 1935;39:572.

Davis DM, Strong GH, Drake WM: Intubated ureterostomy: Experimental work and clinical results. J Urol 1948;59:851.

Doherty TM, Andersen P: Tuberculosis vaccines: Developmental work and the future. Curr Opin Pulm Med 2000;6:203.

Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A: A Review of the Epidemiological Data and Estimation of Future Tuberculosis Incidence and Prevalence (World Health Organization Document WHO/TB/93,173). Geneva, Switzerland, World Health Organization, 1993, pp 1-34.

Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A: Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. Bull World Health Organ 1994;72:213.

Dounis A, Gow JG: Bladder augmentation: A long term review. Br J Urol 1979;51 :264.

Duff FA, O'Grady JF, Kelly DJ: Colocystoplasty. Br J Urol 1970; 42:704.

Ekehorn G: Die Ausbreitungswerse der Nieren tuberkulose in der tuberkulosen Niere. Folia Urol 1908;2:412.

Elland GA: Absorption metabolism and excretion of pyrazinamide in man. Tubercle 1969;50:144.

Ellner JJ: The immune response in human tuberculosis: Implications for luberculosis control. J Infect Dis 1997;176:1351.

Engin G, Acunas B, Acunas G, Tunaci M: Imaging of extrapulmonary tuberculosis. Radiographics 2000;20:471; quiz 529, 532.

Fellander M, Hiertoun T, Wallmark G: Studies on the concentration of streptomycin in the treatment of bone and joint tuberculosis. Acta Tuberc Scand 1952;27:176.

Flechner SM, Gow JG: Role of nephrectomy in the treatment of nonfunctioning or very poorly functioning unilateral tuberculous kidney. J Urol 1980;123:822.

Flick LF: Development of Our Knowledge of Tuberculosis. Lancaster, Pa, Wickersham Printing, 1925.

Fox W: Whither short course chemotherapy. Br J Dis Chest 1981; 75:331.

Frampton MW: An outbreak of tuberculosis among hospital personnel caring for a patient with a skin ulcer. Ann Intern Med 1992; 117:312.

Freedman LR: In Earley LE, Gottschalk CW (eds): Strauss and Welt's Diseases of the Kidney, 3rd ed. Boston, Little, Brown, 1979, p 859.

Frieden TR, Sterling T, Pablo-Mendez A, et al: The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. N Engl J Med 1993;328:521.

Fujiwara PI, Cook SV, Rutherford CM, et al: A continuing survey of drug-resistant tuberculosis. New York City, April 1994. Arch Intern Med 1997; 157:531.

García-Rodríguez JA, Garcia Sánchez JE, Muñoz Bellido JL, et al: Genitourinary tuberculosis in Spain: Review of 81 cases. Clin Infect Dis 1994; 18:557.

Gilbert DN, Moellering RC Jr, Sande MA: The Sanford Guide to Anlimicrobial Therapy, 30th ed. Vienna, Va, Antimicrobial Therapy, 2000.

Gil-Vernet JM Jr: The ileocolic segment in urological surgery. J Urol 1965;94:41 .

Gleason MD, Gittes RF, Bottaccini MR, Byrne JC: Energy balance of voiding after caecal cystoplasty. J Urol 1972;108:259.

Gow JG: Carcinoma of the epididymis. Urologia 1957;24:594.

Gow JG: Seminoma of the epididymis. Urologia 1963;30:589.

Gow JG: Renal calcification in genito-urinary tuberculosis. Br J Surg 1965;52:283.

Gow JG: The results of the reimplantation of the ureter by the Boari technique. Proc R Soc Med 1968;61:128.

Gow JG: Genito-urinary tuberculosis. In Blandy JP (ed): Urology. Oford, Blackwell Scientific, 1976.

Gow JG: Genitourinary tuberculosis. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): Campbell's Urology. vol 1, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 807-836.

Hartmann G, Honikel KO, Knusel F, Nuesch J: The specific inhibition of the DNA-directed RNA synthesis by rifampicin. Biochem Biophys Acta 1967;145:843.

Hartman GW, Segura JW, Hatter RR: In Witten DM, Myers CH, Utz DC (eds): Emmett's Clinical Urography. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1977, pp 898-921.

Hendren WH: Re-operative ureteral reimplantation: Management of the difficult case. J Pediatr Surg 1980;15:770.

Hepper NCG, Karlson AG, Learly FJ, Soule EH: Genito-urinary infection due to Mycobacterium kansasii. Mayo Clin Proc 1971;46:387.

Holland SM: Cytokine therapy of mycobacterial infections. Adv Intern Med 2000;45:431.

Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council: Controlled trial of four thrice-weekly regimens and a daily regimen all given for six months for pulmonary tuberculosis. Lancet 1981;1:171.

Hong Kong Chest Service, Tuberculosis Research Centre, Madras, and British Medical Research Council: A controlled trial of 3-month, 4-month and 6-month regimens of chemotherapy for sputum-smear-negative pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1989;139:871.

Hsiung JC. Miao TC, Che'n CC: An investigation into hypertension due to renal tuberculosis. Chin Med J (Engl) 1965;84:327.
Iseman MD: A Clinician's Guide to Tuberculosis. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
Israili ZH. Rogers CM. El-Atlar H: Pharmacokinetics of anti-tuberculous drugs in patients. J Clin Pharmacol 1987;27:78.
Jenkins DE, Wolinsky E: In Baum GR (ed): Textbook of Pulmonary Diseases. Boston. Little, Brown, 1965, p 257.
Kato T: A case of tuberculosis of the tunica vaginalis propria testis associated with hydrocele. Acta Urol Jpn 1970;16:597.
Kerr WK, Gale GL. Peterson KSS: Reconstructive surgery for genitourinary tuberculosis. J Urol 1969;101:254.
Kerr WK, Gale GL, Struthers NW, et al: Prognosis in reconstructive surgery for urinary tuberculosis. Br J Urol 1970;42:672.
Koch R: Die Atilogie der Tuberkulose. Berl Klin Wochenschr 1882;15:221.
Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ: Isoniazid-related hepatitis. Am Rev Respir Dis 1978; 117:991.
Kretschmer HL: Tuberculosis of the epididymis. Surg Gynecol Obstet 1928;47:652.
Kucers A, Bennett NMcK: The Rise of Antibiotics. London, William Heinemann Medical, 1979, p 805.
Kunin GM. Brandt D, Wood H: Bacteriologic structures of rifampicin, a new semi-synthetic antibiotic. J Infect Dis 1969;119:132.
Kuss R, Bilker M, Camey M, et al: Indications and early and late results of intestinocystoplasty: A review of 185 cases. J Urol 1970; 103:53.
Lal MM, Sekhon GS, Dhall JC: Tuberculosis of the penis. J Indian Med Assoc 1971;56:316.
Lattimer JK, Colmore HP, Sanger IS, et al: Transmission of genital tuberculosis from husband to wife via the semen. Annu Rev Tuberc 1954:69:618.
Lattimer JK, Wechsler M: Genito-urinary tuberculosis. In Harrison JH, Gines RF, Perlmutter AD, et al (eds): Campbell's Urology, vol 1, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders. 1978, pp XXX.
Leadbener WF: Consideration of problems incident to performance of uretero-enterostomy: Report of a technique. J Urol 1951;65:818.
Lee LW, Burgler LW, Price EB, Cassidy E: Granulomatous prostatitis: Association isolation of Mycobacterium fortuitum. JAMA 1977;237: 2408.
Leong CH: Use of the stomach for bladder replacement and urinary diversion. Ann R Coll Surg Engl 1978;60:283.
Lewis EL: Tuberculosis of the penis: A report of 5 new cases and a complete review of the literature. J Urol 1946;56:737.
Luzzatto L, Apinan D, Schlessinger D: Mechanism of action of streptomycin, in E, coli: Interruption of the ribosome cycle at the initiation of protein synthesis. Proc Natl Acad Sci U S A 1968;60:873.
Macmillan EW: Blood supply of the epididymis in man. Br J Urol 1954; 26:60.
Marks LS, Pontasse EF: Hypertension from renal tuberculosis: Operative cure predicted by renal vein renin. J Urol 1973;109:149.
Marszalak WW, Dhia A: Genito-urinary tuberculosis. S Afr Med J 1982; 62: 158.
McLeod MN, Hay D, Steward SM: The use of pyrazinamide plus isoniazid in the treatment of pulmonary tuberculosis. Tubercle 1959; 40:14.
Abramowicz M (ed): The Medical Letter Handbook of Antimicrobial Therapy 2000, Drugs for Tuberculosis. New Rochelle, NY, The Medical Lener, Inc, 2000, pp 65-71.
Medlar EM: Cases of renal infection in pulmonary tuberculosis: Evidence of heaied tuberculous lesions. Am J Pathol 1926;2:401.
Medlar EM, Spain DM, Holliday RW: Post-mortem compared with clinical diagnosis of genito-urinary tuberculosis in adult males. J Urol 1949; 61: 1078.
Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG, et al: Isoniazid, clinical spectrum. pathology and probable pathogenesis. Ann Intern Med 1976;84:181.
Morse D, Brothwell DR, Ucko PJ: Tuberculosis in ancient Egypt. Am Rev Respir Dis 1964;90:524.
Murphy DM, Fallon B, Lane V, O'Flynn JD: Tuberculous stricture of ureter. Urology 1982;20:382.
Myers JA: Chemotherapy in tuberculosis. (Editorial.) Dis Chest 1952;22: 598.
Narayana AS, Kelly DG, Duff FA: Tuberculosis of the penis. Br J Urol 1976;48:274.
New York City Department of Health: Tuberculosis in New York City, 1999: Information Summary. New York, New York City Department of Health, 2000.
Orme IM, Andersen P, Boom WH: T cell response to *Mycobacterium tuberculosis*. J Infect Dis 1993;167:1481.
Osterhage HR, Fischer V, Hanbensak K: Positive histological tuberculous findings, despite stable sterility of the urine on culture. Eur Urol 1980:6:116.
Pape JW, Liautaud B, Thomas F, et al: Characteristics of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in Haiti. New Engl J Med 1983: 309:945.
Pape JW, Jean S, Ho JL. et al: Isoniazid reduces the development of active tuberculosis and delays the progression of human immunodeficiency virus. Lancet 1993;342:268.
Patoir G, Spy E, Cordier R: Trois cas de fistules vesico ou urethrorectales tuberculeuses. J Urol Nephrol 1969;75:210.
Pergament M, Gonzáles R, Fraley EE: Atypical mycobacteriosis of the urinary tract: A case report of exensive disease caused by the Battey bacillus. JAMA I 974;229: 816.
Perlman DC, El-Helou P, Salomon N: Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Semin Respir Infect 1999;14:344.
Premkumar A, Newhouse J: Seminal vesicle tuberculosis: CT appearance. J Comput Assist Tomogr 1988;12:676.
Ramesh V, Vasanthi R: Tuberculous cavernositis of the penis. Genitourin Med 1989;65:58.
Ramanathan R, Kumar A, Kapoor R, Bhandari M: Relief of urinary tract obstruction in tuberculosis to improve renal function. Analysis of predictive factors. Br J Urol 1998;81:199.
Ross JC, Gow JG, St Hill CA: Tuberculous epididymitis. Br J Urol 1961: 48:663.
Salfinger M, Pfyffer GE: The new diagnostic mycobacteriology laboratory. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:961.
Schwartz DT, Lattimer JK: Incidence of arterial hypertension in 540 patients with renal tuberculosis. J Urol 1967;98:651.
Sherwood T: Uroradiology. Oxford, United Kingdom, Blackwell Scientific, 1980.
Smart RW: An evaluation of intubation ureterotomy, with a description of surgical technique. J Urol 1961;85:512.
Smith RB, Van Cangh P, Skinner DG, et al: Augmentation enterocystoplasty: A critical review. J Urol 1977;118:35.
Smith T: A comparative study of bovine tubercle bacilli and of tubercle bacilli from sputum. J Exp Med 1898;3:451.
Sporer A, Auerback MD: Tuberculosis of the prostate. Urology 1978;11:362.
Stollmeyer KD, Bean RE, Kubica GP: The absorption and secretion of pyrazinamide. Am Rev Trop Med Hyg 1968;98:70.
Strayhorn VA, Baciewicz AM, Self TH: Update on rifampin drug interactions. III. Arch Intern Med 1997;157:2453.
Styblo K: Recent advances in epidemiological research in tuberculosis. Adv Tuberc Res 1980;20: 1.
Styblo K: Overview and epidemiologic assessment of the current global tuberculosis situation with an emphasis on control in developing countries. Rev Infect Dis 1989;2(Suppl 2):S339.
Sutherland AM, Glen ES, MacFarlane JR: Transmission of genitourinary tuberculosis. Health Bull 1982;40:2.
Symes JM, Blandy JP: Tuberculosis of the male urethra. Br J Urol 1973; 45:432.
Tasker JH: Ileocystoplasty: A new technique. Experimental study with the report of a case. Br J Urol 1953;25:349.
Templeton GL, Illing LA, Young L, et al: The risk for transmission of Mycobacterium tuberculosis at the bedside and during autopsy. Ann Intern Med 1995;122:922.
Ten Dam H, Hitze K: Does BCG vaccination protect the newborn and your infants? Bull World Health Organ 1980;58:37.
Ten Dam H, Tounan K, Hitze K, Guld J: Present knowledge of immunisation against tuberculosis. Bull World Health Organ 1976;54:255.
Tumer-Warwick RT: The Psoas Hitch Procedure. (Film.) London, Institute of Urology. 1965.
Ustvedt HJ: The relation between renal tuberculosis and primary infection. Tubercle 1947;28:22.
Valentini AL, Summaria V, Marano P: Diagnostic imaging of genitourinary tuberculosis. Rays 1998;23:126.
Valway SE, Sánchez MPC, Shinnick TK, et al: An outbreak involving extensive transmission of a virulent strain of *Mycobacterium tuberculosis*. N Engl J Med 1998;338:633.

Veukataramaiah NR, Van Raalte JA, Dutla SN: Tuberculous ulcer of the penis. Postgrad Med J 1982;50:59.
Villemin JA: In Tuberculosis in History. London, Baillière Tindall. 1949, p 139.
Wallace RJ Jr: Amimicrobial agents. In Bennett JE, Dolin R (eds): Mandell and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, p 438.
Wang LJ, Wong YC, Chen CJ, Lim KE: CT features of genitourinary tuberculosis. J Comput Assist Tomogr 1997;21:254.
Wildbolz H: Ueber urogenical tuberkulose. Schweiz Med Wochenschr 1937;67:1125.
Wiseman R: A Treatise of the Kings-Evil: Eight Chirurgical Treatises, 3rd ed. London, Tooke and Meredith, 1696.
Wolinsky E: Non-tuberculous mycobacteria and associated diseases. Am Rev Respir Dis 1979; 119:107.
Wong SH, Lan WY: The surgical management of non-functioning tuberculous kidneys. J Urol 1980;124:187.
Woods LE, Butler VB, Pollak A: Human infection with the yellow acid fast bacillus: A report of fifteen additional cases. Am Rev Tuberc 1956;73:917.
World Health Organization Report on the Tuberculosis Epidemic, 1997. Geneva, Switzerland, WHO, 1997.
Yaqoob M, Goldsmith HJ, Ahmad R: Bovine genitourinary tuberculosis revisited. Q J Med 1990;74:105.
Yu HHY, Wong KK, Lim TK, Leong CH: Clinical study of hemospermia. Urology 1977;10:562.
Zimhony O, Cox JS, Welch JT, et al: Pyrazinamide inhibits the eukaryotic-like fatty acid synthetase I (FASI) of *Mycobacterium tuberculosis*. Nat Med 2000;6:1043.
Zuber PLF, McKenna MT, Brinken NJ, et al: Long-term risk of tuberculosis among foreign-bom persons in the United States. JAMA 1997;278:304.

Enfermedades parasitarias del aparato genitourinario

Esquistosomiasis urinaria

Abdel-Halim RE: Ileal loop replacement and restoration of kidney function in extensive bilharziasis of the ureter. Br J Urol 1980;52:280.
Abdel-Halim RE: Bilharzial uropathies and a scheme for primary medical care. Br J Urol 1984;56:13.
Abdel-Halim RE, AI-Mashad S, AI-Dabbagh A: Fluoroscopic assessment of bilharzial ureteropathy. Clin Radiol 1985;36:89.
Abdel-Salam E, Ehsan A: Cystoscopic picture of *Schistosoma haematobium* in Egyptian children correlated with intensity of infection and morbidity. Am J Trop Med Hyg 1978;27:774.
Abdel-Tawab GA, Aboul-Azm T, Ebied SA, et al: The correlation between certain tryptophane metabolites and the N-nitrosamine content in the urine of bilharzial bladder cancer patients. J Urol 1986;135: 826.
Abdel-Wahab MF, Strickland GT: Abdominal ultrasonography for assessing morbidity from schistosomiasis. 2. Hospital studies. Trans R Soc Trop Med Hyg 1993;87:135.
Abu-Aisha H, Reddy JJ, Hussain S, Balbeesi A: Long-term ureterostomy with suprapubic intravesical drainage used to bypass severe schistosomal obstructive uropathy–preliminary report. Urol Res 1985;13:263.
Adebamowo CA, Akang EE, Ladipo JK, Ajao OG: Schistosomiasis of the appendix. Br J Surg 1991;78:1219.
Al-Sherbiny MM, Osman AM, Hancock K, et al: Application of immunodiagnostic assays: Detection of antibodies and circulating antigens in human schistosomiasis and correlation with clinical findings. Am J Trop Med Hyg 1999:60:960.
Al-Shukri S, Alwan MH: Bilharzial strictures of the lower third of the ureter: A critical review of 560 strictures. Br J Urol 1983;55:477.
Al-Shukn S, Alwan MH, Nayef M: Ureteral strictures caused by bilharziasis. Z Urol Nephrol 1987a;80:615.
Al-Shukri S, Alwan MH, Nayef M: Bilharziasis in malignant tumors of the urinary bladder. Br J Urol 1987b;59:59.
Alves W: The distribution of *Schistosoma* eggs in human tissues. Bull World Health Organ 1958;18:1092.
Ansell J, Guyatt H, Hall A, et al: The reliability of self-reported blood in urine and schistosomiasis as indicators of *Schistosoma haematobium* infection in school children: A study in Muheza Distinct, Tanzania. Trop Med Int Health 1997;2:1180.
Ashour M: Schistosomiasis associated with a mediastinal mass: Case report and review of the literature. Ann Trop Paediatr 1990;10:293.
Bahar RH, Sabha M, Kouris K, et al: Chronic urinary schistosomiasis: Patterns of abnormalities in radionuclide Tc-99m DTPA diuretic renogram. APMIS Suppl 1988;3:54.
Bayssade-Dutour C, Vuong PN, Farhati K, et al: Speed of skin penetration and initial migration route of infective larvae of *Schistosoma haematobium* in Meriones unguiculatus. C R Acad Sci III 1994;317: 529.
Bazeed MA, Nabeeh A, Atwan N: Xanthogranulomatous pyelonephritis in bilharzial patients: A report of 25 cases. J Urol 1989;141:261.
Beaufils H, LeBon P, Auriol M, Danis M: Glomerular lesions in patients with *Schistosoma haematobium* infection. Trop Geo Med 1978; 30:183.
Bedwani R, Renegenathan E, El Kwasky F, et al: Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. Br J Cancer 1998; 77:1186.
Bell DR: A new method for counting *Schistosoma mansoni* eggs in faeces: With special reference to therapeutic trials. Bull World Health Organ 1963;29:525.
Bobrow LG, Makin CA, Law S, Bodmer WF: Expression of low molecular weight cytokeratin proteins in cervical neoplasia. J Pathol 1986; 148:135.
Borel E, Etard JF: Vitamin A deficiency in a rural population of Mauritania and absence of a correlation with urinary schistosomiasis. Acta Trop 1988;45:379.
Browning MD, Narooz SI, Strickland GT, et al: Clinical characteristics and response to therapy in Egyptian children infected with *Schistosoma haematobium*. J Intect Dis 1984;149:998.
Burki A, Tanner M, Burnier E, et al: Comparison of ultrasonography, intravenous pyelography and cystoscopy in detection of urinary tract lesions due to *Schistosoma haematobium*. Acta Trop 1986;43:139.
Butterworth AE: Immunity in human schistosomiasis. Acta Trop Suppl 1987;12:31.
Butterworth AE: Immunology of schistosomiasis. In Jordan P, Webbe G, Sturrock RE (eds): Human Schistosomiasis. United Kingdom, Bailliere-Tindall 1993, p 331.
Butterworth AE, Fulford AJ, Dunne DW, et al: Longitudinal studies on human schistosomiasis. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1988; 321: 495.
Cayabyab M, Harn DA: Up-regulation of B7.2 expression on B cells correlates with the development of Th2 pathway in murine experimental schistosomiasis. Am J Trop Med Hyg 1995;53:150.
Chan MS, Anderson RM, Medley GI, Bundy DA: Dynamic aspects of morbidity and acluired immunity in schistosomiasis control. Acta Trop 1996;62:105.
Cheever AW: Schistosomiasis and neoplasia. (Editorial.) J Natl Cancer Inst 1978;61:13.
Cheever AW, Anderson LA: Rate of destruction of *Schistosoma mansoni* eggs in the tissues of mice. Am J Trop Med Hyg 1971;20:62.
Cheever AW, Byram JE, Hieny S, et al: Schistosomiasis in B-cell depleted mice. Parasite Immunol 1985;7:399.
Cheever AW, Duvall RH, Kuntz RE, et al: Resistance of capuchin monkeys to reinfection with *Schistosomiasis haematobium*. Trans R Soc Trop Med Hyg 1988a;82:112.
Cheever AW, Kamel IA, Elwi AM, et al: Schistosoma mansoni and *Schistosoma haematobium* infections in Egypt: II. Quantitative parasitological findings at necropsy. Am J Trop Med Hyg 1977;26:702.
Cheever AW, Kamel IA, Elwi AM, et al: Schistosoma mansoni and Schistosoma haematobium infections in Egypt: III. Extrahepatic pathology. Am J Trop Med Hyg 1978;27:55.
Cheever AW, Kuntz RE, Moore JA, Huang TC: Pathology of *Schistosoma haematobium* infection in the capuchin monkey (Cebus apella). Trans R Soc Trop Med Hyg 1988b;82:107.
Cheever AW, Young SW, Shehata A: Calcification of *Schistosoma haematobium* eggs: Relation of radiologically demonstrable calcification to eggs in tissues and passage of eggs in urine. Trans R Soc Trop Med Hyg 1975;69:410.
Chernin E: Some host-finding attributes of *Schistosoma mansoni* miracidia. Am J Trop Med Hyg 1974;23:320.
Christie JD, Crouse D, Smith IH, et al: Patterns of *Schistosoma haematobium* egg distribution in the human lower urinary tract: II. Obstructive uropathy. Am J Trop Med Hyg 1986;35:752.
Cioli D, Pica-Mattoccia L, Archer S: Antischistosomal drugs: Past, present . . . and future? Pharmacol Ther 1995;68:35.

Cline BL, Richards FO, El Alamy MA, et al: 1983 Nile Delta schistosomiasis survey: 48 years after Scott. Am J Trop Med Hyg 1989;47: 56.

Coopan RM, Naidoo K, Jialal I: Renal function in urinary schistosomiasis in Natal Province of South Africa. Am J Trop Med Hyg 1987; 37:556.

Corachan M, Valls ME, Gascon J, et al: Hematospermia: A new etiology of clinical interest. Am J Trop Med Hyg 1994;50:580.

Davis CP, Cohen MS, Anderson MD, et al: Urothelial hyperplasia and neoplasia: II. Detection of nitrosamines and interferon in chronic urinary tract infections in rats. J Urol 1985;134:1002.

Davis CP, Cohen MS, Gruber MB, et al: Urothelial hyperplasia and neoplasia: Response to chronic urinary tract infections in rats. J Urol 1984;132:1025.

De Gentile L, Fayad M, Denis P, Lecastre MJ: Erratic localization and uncommon longevity of *Schistosoma haematobium*. Apropos of a case. J Urol 1988:94:163.

Develoux M, Blanc L, Velter JM, Cenac A: Cutaneous schistosomiasis of the chest. Ann Dermatol Venereol 1987;114:695.

Devidas A, Lamothe F, Develoux M, et al: Ultrasonographic assessment of the regression of bladder and renal lesions due to *Schistosoma haematobium* after treatment with praziquantel. Ann Soc Belg Med Trop 1989;69:57.

Doehring E, Ehrich JH, Bremer HJ: Reversibility of urinary tract abnormalities due to *Schistosoma haematobium* infection. Kidney Int 1986; 30:582.

Doehring E, Vester U, Ehrich JHH, Feldmeier H: Circadian variation of ova excretion, proteinuria, hematuria and leukocyturia in urinary schistosomiasis. Kidney Int 1985;27:667.

Doheny JF, Moody AH, Wright SG: Katayama fever: An acute manifestation of schistosomiasis. BMJ 1996;313:1071.

Duvie SOA: Cup-patch ileocystoplasty in treatment of bilharzial contracted bladder. J R Coll Surg Edinb 1986;31:56.

Edington GM, Nwabuebo I, Junaid TA: The pathology of schistosomiasis in Ibadan, Nigeria, with special reference to the appendix, brain, pancreas and genital organs. Trans R Soc Trop Med Hyg 1975;69: 153.

Edington GM, von Lichtenberg F, Nwabuebo I, et al: Pathologic effects of schistosomiasis in Ibadan, Western State of Nigeria: I. Incidence and intensity of infection; distribution and severity of lesions. Am J Trop Med Hyg 1970;19:982.

El-Bolkainy MN, Chu EW, Ghoneim MA, Ibrahim AS: Cytologic detection of bladder cancer in rural Egyptian population infected with schistosomiasis. Acta Cytol 1982;26:303.

Elem B: Urinary calculus in Zambia: Its incidence and relationship to *Schistosoma haematobium* infection and vesicovaginal fistula. Br J Urol 1984;56:44.

Elem B, Patil PS, Lambert TK: Giant fibrous pseudotumor of the testicular tunics in association with Schistosoma haematobium infection. J Urol 1989;141:376.

El-Masry NA, Farid Z, Bassily S, et al: Schistosomal colonic polyposis: Clinical, radiological and parasitological study. J Trop Med Hyg 1986;89: 13.

El-Merzabani MM, El-Aaser AA, Zakhary NI: A study of the aetiologic factors of bilharzial bladder cancer in Egypt–1. Nitrosamines and their precursors in urine. Eur J Cancer 1979;15:287.

El-Shoura SM: Human bilharzial ureters: IV. Ultrastructural interaction between multinucleate giant cells and the parasite eggs. Appl Parasitol 1994;35:257.

Erickson DG, Jones CE, Tang DB: Schistosomiasis mansoni, haematobium, and japonica in hamsters: Liver granuloma measurements. Exp Parasitol 1974;35:425.

Etard JF, Borel E, Segala C: *Schistosoma haematobium* infection in Mauritania: Two years of follow-up after a targeted chemotherapy–a life-table approach of the risk of reinfection. Parasitology 1990;100: 399.

Fam A: The problem of the bilharzial ureter. Br J Urol 1964;36:211.

Fataar S, Bassiony H, Satayanath S, et al: Computerized tomography of schistosomal calcification of the intestine. AJR Am J Roentgenol 1985;144:75.

Fataar S, Satayanath S: The radiographic evaluation of appendiceal calcification due to schistosomiasis. Am J Trop Med Hyg 1986;35: 1157.

Feldmeier H, Bienzle U, Dietrich M: Combination of a viability test and a quantification method for *Schistosoma haematobium* eggs. Tropenmed Parasitol 1979;30:417.

Feldmeier H, Kern P, Niel G: Modulation of in vitro lymphocyte proliferation in patients with schistosomiasis haematobium, schistosomiasis mansoni and mixed infection. Tropenmed Parasitol 1981;32:237.

Feldmeier H, Krantz I, Poggensee G: Female genital schistosomiasis as a risk-factor for the transmission of HIV. Int J STD AIDS 1994;5:368.

Fievet JP, Barnaud P, Moncada K, et al: Long-term surveillance of bilharzian ureterohydronephrosis. A 22-year follow-up. J Urol (Paris) 1987; 93:235.

Flores Villanueva PO, Zheng XX, Strom TB, Stadecker MJ: The IL-10/Fc fusion protein inhibits egg granuloma formation in schistosomiasis. Am J Trop Med Hyg 1995;53:149.

Fripp PJ: *Schistosoma haematobium* and urinary beta-glucuronidase. Trans R Soc Trop Med Hyg 1988;82:351.

Gelfand M: Bilharzial affection of the ureter; study of 110 consecutive necropsies showing vesicle bilharziasis. BMJ I 948; 1:1228.

Gelfand M, Ross CMD, Blair DM, et al: Schistosomiasis of the male pelvic organs. Severity of infection as determined by digestion of tissue and histologic methods in 300 cadavers. Am J Trop Med Hyg 1970;19: 779.

Gelfand M, Ross MD, Blair DM, Weber MC: Distribution and extent of schistosomiasis in female pelvic organs, with special reference to the genital tract, as determined at autopsy. Am J Trop Med Hyg 1971;20: 846.

Ghorab MMA: Ureteritis calcinosa–a complication of bilharzial ureteritis and its relation to primary ureteric stone formation. Br J Urol 1962;34:33.

Grace HK, Aidaros SM: The pathogenesis of intrapelvic schistosomiasis with special reference to bilharziasis of the seminal vesicles. J R Egypt Med Assoc 1952;35:613.

Greenham R, Cameron AH: *Schistosoma haematobium* and the nephrotic syndrome. Trans R Soc Trop Med Hyg 1980;74:609.

Haberberger RL Jr, Mokhtar S, Badawy H, Abu-Elyazeed R: *Chlamydia trachomatis* associated with chronic dysuria among patients with *Shistosoma haematobium*. Trans R Soc Trop Med Hyg 1993;87:671.

Hagan P, Blumenthal UJ, Chaudri M, et al: Resistance to reinfection with *Schistosoma haematobium* in Gambian children: Analysis of their immune responses. Trans R Soc Trop Med Hyg 1987;81:98.

Hagan P, Blumenthal UJ, Dunn D, et al: Human IgE, IgG4 and resistance to reintection with *Schistosoma haematobium* Nature 1991; 349:43.

Hagan P, Wilkins A, Blumenthal UJ, et al: Eosinophilia and resistance to reinfection with *Schistosoma haematobium* in man. Parasite Immunol 1985a;7:625.

Halim A, Javadpour N, Kasraeian A, Young JD: Cell surface antigen in bilharzial bladder tumors. Br J Urol 1986;58:523.

Hanaty HM, Youssef TK, Saad SM: Radiologic aspects of bilharzial (schistosomal) ureter. Urology 1975;6:118.

Harzmann R, Schubert GE, Gericke D, et al: Morphology of the urinary bladder following long-term experimental irritation of the urothelium. Urol Int 1983;38:166.

Hefty TR, McCorkell SJ: Schistosomiasis and renal transplantation. J Urol 1986;135:1163.

Helling-Giese G, Kjetland EF, Gundersen SG, et al: Schistosomiasis in women: Manifestations in the upper reproductive tract. A.ta Trop 1996: 62:225.

Hicks RM, Ismail MM, Walters CL, et al: Association of bacteriuria and urinary nitrosamine formation with *Schistosoma haematobium* infection in the Qalyub area of Egypt. Trans R Soc Trop Med Hyg 1982;76:519.

Hillyer GV, Pacheco E: Isolation and characterization of *Schistosoma haematobium* egg antigens. Am J Trop Med Hyg 1986;35:777.

Hockley DJ, McLaren DJ: *Schistosoma mansoni*: Changes in the ouler membrane of the tegument during development from cercaria to adul worm. Int J Parasitol 1973;3:13.

Hugosson CO: Striation of the renal pelvis and ureter in bilharziasis. Clin Radiol 1987;38:407.

Ibrahim A: The relationship between urinary bilharziasis and urolithiasis in the Sudan. Br J Urol 1978;50:294.

Jacobsson B, Lindstedt E, Narasimham DL, et al: Balloon dilatation of bilharzial ureteral strictures. Br J Urol 1987;60:28.

Jemaneh L, Tedla S, Birrie H: The use of reagent strips for detection of urinary schistosomiasis infection in the middle Awash Valley, Ethiopia. East Afr Med J 1994;71:679.

Jorulf H, Linstedt E: Urogenital schistosomiasis: CT evaluation. Radiology 1985;157:745.

Karanja DM, Colley DG, Nahlen BL, et al: Studies on schistosomiasis in western Kenya: I. Evidence for immune-facilitated ecretion of schistosome eggs from patients with *Schistosoma mansoni* and human immunodeficiency virus coinfections. Am J Trop Med Hyg 1997;56:515.

Kardorff R, Traoré M, Doehring-Schwerdtfeger E, et al: Ultrasonography of ureteric abnormalities induced by *Schistosoma haematobium* infection before and after praziquantel treatment. Br J Urol 1994;74:703.

Khafagy MM, El-Bolkainy MN, Mansour MA: Carcinoma of the bilharzial bladder. A study of associated mucosal lesions in 86 cases. Cancer 1972;30: 150.

Khalil HM, Makled MK, El-Missiry AG, et al: Markers and subpopulations of T-lymphocytes in schistosomiasis. J Egypt Soc Parasitol 1987;17:325.

Khalil SB, Mansour NS: Worm development in hamsters infected with unisex and cross-mated *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma haematobium*. J Parasitol 1995;81:8.

Kiliku FM, Kimura E, Muhoho N, et al: The usefulness of urinalyis reagent strips in selecting *Schistosoma haematobium* egg positives before and after treatment with praziquantel. J Trop Med Hyg 1991;94: 401.

King CH, Lombardi G, Lombardi C, et al: Chemotherapy-based control of chistosomiasis haematobium: II. Metritonate vs. praziquantel in control of infection-associated morbidity. Am J Trop Med Hyg 1990; 42:587.

King CH, Muchiri EM, Ouma JH: Age-targeted chemotherapy for control of urinary schistosomiasis in endemic populations. Mem Inst Oswaldo Cruz 1992;87:203.

King CH, Muchiri E, Ouma JH, Koech D: Chemotherapy-based control of schistosomiasis haematobium: IV. Impact of repeated annual chemotherapy on prevalence and intensity of *Schistosoma haematobium* infection in an endemic area of Kenya. Am J Trop Med Hyg 1991;45: 498.

King CH, Malhotra I, Koech D, et al: Immunity in human urinary schistosomiasis: Association of cellular responses with age and intensity of infection. Am J Trop Med Hyg 1995;53:118.

Kremsner PG, Enyong P, Krijger FW, et al: Circulating anodic and cathodic antigen in serum and urine from *Schistosoma haematobium*-infected Cameroonian children receiving praziquantel: A longitudinal study. Clin Infect Dis 1994;18:408.

Lambenucci JR, Godoy P, Neves J, et al: Glomerulonephritis in *Salmonella–Schistosoma mansoni* association. Am J Trop Med Hyg 1988; 38:97.

Leadbetter GW Jr, Leadbetter WF: Ureteral re-implantation and bladder neck reconstruction. JAMA 1961;175:349.

Lehman JS Jr, Farid Z, Bassily S: Mortality in urinary schistosomiasis. Lancet 1970;2:822.

Lehman JS Ir, Fand Z, Bassily S, et al: Intestinal protein loss in schistosomal polyposis of the colon. Gastroenterology 1968;59:433.

Lehman JS Jr, Farid Z, Bassily S, Kent DC: Hydronephrosis, bacteriuria, and maximal urine concentration in urinary schistosomiasis. Ann Intern Med 1971;75:49.

Lehman JS Jr, Farid Z, Smith JH, et al: Urinary schistosomiasis in Egypt: Clinical, radiological, bacteriological and parasitological correlations. Trans R Soc Trop Med Hyg 1973;67:384.

Li Z, King CL, Ogundipe JO, et al: Preferential recognition by human IgE and IgG4 of a species-specific *Schistosoma haematobium* serine protease inhibitor. J Infect Dis 1995;171:416.

Lucas S: Squamous cell carcinoma of the bladder and schistosomiasis. East Afr Med J 1982;59:345.

Mahmoud AAF, Abdel Wahab MF: Schistosomiasis. In Warren KS, Mahmoud AAF (eds): Tropical and Geographical Medicine, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1990, p 458.

Malhotra IJ, Medhat A, Nafeh M, et al: Interleukin-10 regulates in vivo T-cell reactivity in human urinary schistoomiasis. Am J Trop Med Hyg 1995;53:118.

McMahon JE: Circadian rhythm in *Schistosoma haematobium* egg excretion. Int J Parasitol 1976;6:373.

Medhat A, Zazoura A, Nafeh M, et al: Evaluation of an ultrasonographic score for urinary bladder morbidity in *Schistosoma haematobium* infection. Am J Trop Med Hyg 1997;57:16.

Mostafa MH, Helmi S, Badawi AF, et al: Nitrate, nitrite and volatile N-nitroso compounds in the urine of *Schistosoma haematobium* and *Schistosoma mansoni* infected patients. Carcinogenesis 1994;15:619.

Mott KE: A reusable polyamide filter for the diagnosis of *Schistosoma haematobium* infection by urine filtration. Bull Soc Pathol Exot 1983; 76:101.

Mott KE, Dixon H, Osei-Tutu E, et al: Effect of praziquantel on hematuria and proteinuria in urinary schistosomiasis. Am J Trop Med Hyg 1985:34: 1119.

Mwatha JK, Kiamani G, Kamau T: High levels of TNF, soluble 'I'NF receptors, soluble ICAM-I and IFN-gamma but low levels of IL-5 are associated with hepatosplenic disease in human schistosomiasis mansoni. J Immunol 1998;160:1992.

Patil KP, Ibrahim AI, Shetty SD, et al: Specific investigations in chronic urinary bilharziasis. Urology 1997;40:117.

Peters PA, Warren KS, Mahmoud AAF: Rapid, accurate quantification of schistosome eggs via nucleopore filters. J Parasitol 1976;62:154.

Phillip SM, Colley DG: Immunologic aspects of host responses to schistosomiasis: Resistance, immunopathology and eosinophil involvement. Prog Allergy 1978;74:49.

Pitella JE: Neuroschistosomiasis. Brain Pathol 1997;7:649.

Poggensee G, Kiwelu I, Weger V, et al: Female genital schistosomiasis of the lower genital tract: Prevalence and disease-associated morbidity in northern Tanzania. J Infect Dis 7000;181:1710.

Poggensee G, Feldmeier H: Female genital schistosomiasis: Facts and hypotheses. Acta Trop 2001;79:193.

Politano V, Leadbetter NF: An operative technique for correction of vesicoureteral reflux. J Urol 1958;79:932.

Pollner JH, Schwartz A, Kobrine A, Parenti DM: Cerebral schistosomiasis caused by *Schistosoma haematobium*: Case report. Clin Intect Dis 1994; 18:354.

Raziuddin S, Masihuzzaman M, Shetty S, Ibrahim A: Tumor necrosis factor alpha production in schistosomiasis with carcinoma of urinary bladder. J Clin Immunol 1993;13:23.

Raziuddin S, Shetty S, Ibrahim A: T-cell abnormality and defective interleukin-2 production in patients with carcinoma of the urinary bladder with schistosomiasis. J Clin Immunol 1991;11:103.

Reeder MM, Palmer PES: Schistosomiasis. In The Radiology of Tropical Diseases with Epidemiological, Pathological and Clinical Correlations. Baltimore, Williams & Wilkins, 1981, pp 83-156.

Rosin MP, Anwar WA, Ward AJ: Inflammation, chromosomal instability, and cancer: The schistosomiasis model. Cancer Res 1994a;54: 1929S.

Rosin MP, Saad el Din Zaki S, Ward AJ, Anwar WA: Involvement of inflammatory reactions and elevated cell proliferation in development of bladder cancer in schistosomiasis patients. Mutat Res 1994b;305: 283.

Ruffer MA: Note on the presence of *Bilharzia haematobium* in Egyptian mummies of the Twentieth Dynasty (1250-1000 BC). BMJ 1910; 1:16.

Rutasitara WK, Chimbe A: Spontaneous cure in schistosomiasis. East Afr Med J 1985;62:408.

Sabha M, Nilsson T: Urodynamic evaluation of calcitied bilharzial bladders. APMIS Suppl 1988;3:50.

Sathe BD. Pandit CH, Chanderkar NG, et al: Sero-diagnosis of schistosomiasis by ELISA test in an endemic area of Gimvi village, India. J Trop Med Hyg 1991;94:76.

Sher A, James SL, Correa-Oliveira R, et al: Schistosome vaccines: Current progress and future prospects. Parasitology 1989;98(Suppl): S61.

Siegrist D, Siegrist-Obimpeh P: *Schistosoma haematobium* infection in pregnancy. Acta Trop 1992;50:317.

Smith JH, Christie JD: The pathobiology of *Schistosoma haematobium* infection in humans. Hum Pathol 1986;17:333.

Smith JH, Elwi A, Kamel IA, von Lichtenberg F: A quantitative post mortem analysis of urinary schistosomiais in Egypt: I. Pathology and pathogenesis. Am J Trop Med Hyg 1974a;23:1054.

Smith JH, Elwi A, Kamel IA, von Lichtenberg F: A quantitative post mortem analysis of urinary schistosomiasis in Egypt: II. Evolution and epidemiology. Am J Trop Med Hyg 1975;24:806.

Smith JH, Kelada AS, Khalil A: Schistosomal ulceration of the urinary bladder. Am J Trop Med Hyg 1977a;26:89.

Smith JH, Kelada AS, Khalil A, Torky AH: Surgical pathology of schistosomal obstructive uropathy: A clinicopathologic study. Am J Trop Med Hyg 1977b;26:96.

Smith JH, Said MN, Kelada AS: Studies on schistosomal rectal and colonic polyposis. Am J Trop Med Hyg 1977c;26:80.

Smith JH, Torky H, Kelada AS, Farid Z: Schistosomal polyposis of the urinary bladder. Am J Trop Med Hyg 1977d;26:85.

Smith JH, Torky H, Mansour N, Cheever AW: Studies on egg excretion and tissue egg burden in urinary schistosomiasis. Am J Trop Med Hyg 1974b;23:163.

Stehlla FF, Sall S, Dalf B, et al: Oxamniquine cures. *Schistosoma mansoni* infection in a focus in which cures with praziquantel are unusually low. J Infect Dis 1997;176:304.

Stimmel CM, Scott JA: The regularity of egg output of *Schistosoma haematobium.* Tex Rep Biol Med 1956;14:440.

Subramanian AK, Mungai P, Ouma JH. et al: Long-term suppression of adult bladder morbidity and severe hydronephrosis following selective population chemotherapy for *Schistosoma haematobium.* Am J Trop Med Hyg 1999;61:476.

Swart PJ, van der Merwe JV: Wet-smear diagnosis of genital schistosomiasis. S Afr Med J 1987;72:631.

The Medical Letter, Drugs for Parasitic Infections, March 2000.

Thomas JE, Bassett MT, Sigola LB, Taylor P: Relationship between bladder cancer incidence, *Schistosoma haematobium* infection, and geographical region in Zimbabwe. Trans R Soc Trop Med Hyg 1990; 84:551.

Tsang VC, Wilkins PP: Immunodiagnosis of schistosomiasis. Screen with FAST-ELISA and confirm with immunoblot. Clin Lab Med 1991;11:1029.

Tungekar MF, Abdul-Satlar S, Al-Adnani MS: Expression of chorionic gonadotropin by schistosomiasis-associated squamous carcinomas of the bladder. Eur Urol 1988a;14:30.

Tungekar MF, Al-Adnani MS: Sarcomas of the bladder and prostate: The role of immunohistochemistry and ultrastructure in diagnosis. Eur Urol 1986;12:180.

Tungekar MF, Gatter KC, Al-Adnani MS: Immunohistochemistry of cytokeratin proteins in squamous and transitional cell lesions of the urinary tract. J Clin Pathol 1988b;41:1288.

Tumer I, Ibels LS, Alexander JH, et al: Minimal change glomerulonephritis associated with *Schistosoma haematobium* infection–resolution with praziquantel treatment. Aust N Z J Med 1987;17:596.

Ugaily-Thulesius L, Thulesius O, Sabha M: The effect of urothelial damage on ureteric motility. An ultrastructural and functional study. Br J Urol 1988;62:19.

Umerah BC: Bilharzial hydronephrosis: A clinicoradiologic study. J Urol 1981;126:164.

Ville Y, Leruez M, Picaud A, et al: Tubal schistosomiasis as a cause of ectopic pregnancy in endemic areas? A report of three cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1991;42:77.

Von Lichlenberg F, Lindenberg M: An acid-fast substance in ova of *Schistosoma mansoni.* Am J Trop Med Hyg 1954;3:1066.

Von Lichtenberg A, Swick M: Klinische Prufung des Uroselectans. Klin Wochenschr 1929;8:2089.

Waine GJ, McManus DP: Schistosomiasis vaccine development. Curr Picture Bioassays 1997;19:435,

Warren KS: Schistosomiasis: Host-pathogen biology. Rev Infect Dis 1982;4:771.

Weeden D, Hopewell JP, Moorhead JF, et al: Schistosomiasis in renal transplantation. Br J Urol 1982;54:478.

Wiest PM, Kossman RJ. Tartakoff AM: Determinants of surface membrane maturation during the cercarial-schistosomule transformation of *Schistosoma mansoni.* Am J Trop Med Hyg 1989;47:70.

Wilkins HA, Goll PH, Moore PJ: *Schistosoma haematobium* infections and hemoglobin concentrations in a Gambian community. Ann Trop Med Parasitol 1985;79:159.

Williams AO: Pathology of schistosomiasis of the uterine cervix due to *S. haematobium.* Am J Obstet Gynecol 1967;98:784.

Wishahi M: The role of dilatation in bilharzial ureters. Br J Urol 1987; 59:405.

Wishahi M, el-Baz HG, Shaker ZA: Association of HLA-A, B, C and DR antigens and clinical manifestations of *Schistosoma haematobium* in the bladder. Eur Urol 1989;16:138.

Woolhouse ME, Taylor P, Matanhire D, Chandiwana SK: Acquired immunity and epidemiology of *Schistosoma haematobium.* Nature 1991;351:757.

World Health Organization: The Control of Schistosomiasis (Technical Report 728:1). Geneva, World Health Organization, 1993.

World Health Organization. Report of the WHO Informal Consultation on Schistosomiasis Control. Geneva, World Health Organization, 1998.

Young D, Beland JE, Kloos H, et al: Schistosomiasis in an American medical investigator. J Clin Gastroenterol 1986;8:589.

Young SW, Higashi GI, Kamel R: Interaction of salmonellae and schistosomiasis in host-parasite relations. Trans R Soc Trop Med Hyg 1973;67:797.

Filariasis genital

Ah HS, McCall JW, Thompson PE: Vaccination against experimental *Brugia pahangi* infection in dogs. Proc Third Int Cong Parasitol Munich, Germany 1974a;3:1236-1237.

Ah HS, Klei TR, McCall JW, Thompson PE: *Brugia pahangi* infections in Mongolian jirds and dogs following the ocular inoculation of infective larvae. J Parasitol 1974b;60:643.

Ahrens EH Jr: Clinical research on patients with chyluria. Jpn J Trop Med 1970;11:53.

Amaral F, Dreyer G, Figuereido-Silva J, et al: Live adult worms detected by ultrasonography in human bancroftian filariasis. Am J Trop Med Hyg 1994;50:753.

Bosworth W, Ewert A: The effect of streptococcus on the persistence of *Brugia malayi* and the production of elephantiasis in cats. Int J Parasitol 1975;5:583.

Connor DH, Morrison NE, Kerdel-Vegas F, et al: Onchocerciasis: Onchocerciasis dermatitis, lymphadenitis and elephantiasis in the Ubangi territory. Hum Pathol 1970;1:553.

Danaraj TJ, Pacheco W, Shanmugaratnam K, Beaver PC: The etiology and pathology of eosinophilic lung (tropical eosinophilia). Am J Trop Med Hyg 1966;19:181.

Davis BR: Filariasis. Dermatol Clin 1989;7:313.

Dreyer G, Noroes J, Figueredo-Silva J, Piessens WF: Pathogenesis of lymphatic disease in bancroftian filariasis: A clinical perspective. Parasitol Today 2000;16:544.

Dull HB, Meredith SE: The Mectizan Donation Progamme–a 10-year report. Ann Trop Med Parasitol 1998;92(Suppl l):S69.

Ewert A: Distribution of developing and mature *Brugia malayi* in cats at various times after a single inoculation. J Parasitol 1971;74:1039.

Fan PC, Peng HW, Chen CC: Follow-up investigations on clinical manifestations after filariasis eradication by diethylcarbamazine medicated common salt on Kinmen (Quemoy) Islands, Republic of China. J Trop Med Hyg 1995;98:461.

Galindo L, von Lichtenberg F, Baldizon C: Bancrohian filariasis in Puerto Rico: Infection pattern and tissue lesions. Am J Trop Med Hyg 1962;11:739.

Gandhi GM: Role of lymphangiography in management of filarial chyluria. Lymphology 1976;9:11.

Greene BM, Taylor HR, Cupp EW, et al: Comparison of ivermectin and diethylcarbamazine in treatment of onchocerciasis. N Engl J Med 1985;313:133.

Harnett W, Bradley JE, Garate T: Molecular and immunodiagnosis of human filarial nematode infections. Parasitology 1998;117(Suppl): S59.

Hunter GW, Swartzwelder JC, Clyde DF: Morphology of the Filarioidea. In Hunter GW, Swartzwelder JD, Clyde DF (eds): Tropical Medicine, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1976, pp 492-494.

Jachowski LA, Gonzalez-Flores B, von Lichtenberg F: Filarial etiology of tropical hydroceles in Pueno Rico. Am J Trop Med Hyg 1962; 11:220.

Jantet GH, Taylor GW, Kinmonth JB: Operations for primary lymphedema of the lower limbs: Results after 1-9 years. J Cardiovasc Surg (Torino) 1961;2:27.

Kanetkar AV, Deshmukh SM, Pradham RS, et al: Lymphangiographic patterns in filarial oedema of lower limbs. Clin Radiol 1966;17: 258.

Kazura J, Bockarie M, Alexander N, et al: Risk factors for acute morbidity in bancroftian filariasis. Am J Trop Med Hyg 1995;53:100.

King CL, Hakimi J, Shata MT, Medhat A: IL-12 regulation of parasite antigen-driven IgE production in human helminth infections. J Immunol 1995;155:454.

Kumiawan-Atmadja A, Sartono E, Partono F, et al: Antibody responses to filarial infective larvae are not dominated by the IgG4 isotype. Parasite Immunol 1998;20:9.

Maher D, Ottesen EA: The global lymphatic filariasis initiative. Trop Doct 2000;30(3):178.

The Medical Letter, Drugs for Parasitic Infection, March 2000.

Michael E, Bundy DA, Frenfell BT: Re-assessing the global prevalence and distribution of lymphatic filariasis. Parasitology 1996;112: 409.

Noroes J. Dreyer G, Santos A, et al: Assessment of the efficacy of diethylcarbamazine on adult *Wuchereria bancrofti* in vivo. Trans R Soc Trop Med Hyg 1997;91 :78.
O'Connor FW, Hulse CR: Studies in filariasis: I. In Puerto Rico. Puerto Rico J Public Health Trop Med 1935;11:167.
Olszewski WL, Jamal S, Manokaran G, et al: Bacteriologic studies of skin, tissue fluid, lymph and lymph nodes in patients with filarial lymphedema. Am J Trop Med Hyg 1997;57:7.
Ong RK, Doyle RL: Tropical pulmonary eosinophilia. Chest 1998;113: 1673.
Ottesen EA: Filariasis now. Am J Trop Med Hyg 1989;41(Suppl):8.
Ottesen EA, Duke BO, Karam M, Behbehani K: Strategies and tools for the control/elimination of lymphatic filariasis. Bull World Health Organ 1997;75:491.
Ottesen EA, Ismail MM, Horton J: The role of albendazole in programmes to eliminate lymphatic filariasis. Parasitol Today 1999;15:382.
Partono F: The spectrum of disease in lymphatic filariasis. In Filariasis: Ciba Foundation Symposium, vol 127. New York, John Wiley, 1987, p 265.
Piessens WF: Immunology of lymphatic filariasis and onchocerciasis. In Cohen S, Warren KS (eds): Immunology of Parasitic Disease, 2nd ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1982, pp 622-653.
Ramaiah KD, Das PK, Michael E, Guyatt H: The economic burden of lymphatic filariasis in India. Parasitol Today 2000;16:251.
Shenoy RK, Dalia S, John A, et al: Treatment of the microfilaraemia of symptomatic brugian filariasis with single doses of ivermectin, diethylcarbamazine or albendazole, in various combinations. Ann Trop Med Parasitol 1999;93:643.
Steel C, Guinea A, Ottesen EA: Evidence for protective immunity to bancroftian filariasis in the Cook Islands. J Infect Dis 1996;174:598.
Sullivan JJ, Chemin E: Oral transmission of *Brugia pahangi* and *Dipetalonema viteae* to adult and neonatal jirds. Int J Parasitol 1976;6:75.
Vincent JA, Lustigman S, Zhang S, Weil GJ: A comparison of newer tests for the diagnosis of onchocerciasis. Ann Trop Med Parasitol 2000; 94:253.
Von Lichtenberg F: The early phase of bancroftian filariasis in the male. Pathologic study. J Mt Sinai Hosp 1957;24:983.
Von Lichtenberg F: Inflammatory responses to filarial connective tissue parasites. Parasitology 1987;94:S101.
Wartman WB: Filariasis in American Armed Forces in World War II. Medicine 1947;26:333.
Weil GJ, Hussain R, Kumaraswami V, et al: Prenatal allergic sensitization to helminth antigens in offspring of parasite-infected mothers. J Clin Invest 1983;71:1124.
Wong MM, Fredericks HJ, Ramachandran CP: Studies on immunization against *Brugia malayi* infection in the rhesus monkey. Bull WHO 1969; 40:493.

Otras enfermedades parasitarias del tracto genitourinario

Borrell JH, Barnes JM: Renal manifestations of hydatid disease. N Y State J Med 1933;33:1390.
Brandt H, Perez Tamayo R: Pathology of human amoebiasis. Hum Pathol 1970;1:351.
Cannon DA: Linguatulid infestation of man. Ann Trop Med Parasitol 1942;36:160.
D'Alessandro RL: Echinococcus vogeli in man with a review of polycystic disease in Columbia and neighboring countries. Am J Trop Med Hyg 1979;28:303.
Dent JH, Nichols RL, Beaver PC, et al: Visceral larva migrans; with a case report. Am J Pathol 1965;32:777.
Grigsby WP: Surgical treatment of amoebiasis. Surg Gynecol Obstet 1969;128:609.
Hopps HC: Pentastomiasis. In Marcial-Rojas R (ed): Pathology of Protozoal and Helminthic Diseases. Baltimore, Williams & Wilkins, 1971, pp 970-989.
Lindner RR: Retrospective x-ray survey for Porocephalus. J Trop Med Hyg 1965;68:155.
Musacchio F, Mitchell N: Primary renal echinococcosis: A case report. Am J Trop Med Hyg 1966;15:168.
Rausch RL: On the occurrence and distribution of *Echinococcus* sp. (Cestoda, Taeniidae) and characteristics of their development in the intermediate host. Am J Parasitol 1967;42:19.
Ravdin JI: Entamoeba histolytica (amebiasis). In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, pp 2798-2810.
Symmers W St C: Pathology of enterobiasis. AMA Arch Pathol 1950; 50:475.
The Medical Letter, Drugs for Parasitic Diseases, March 2000.
Waller CE, Othersen HB Jr: Ascariasis: Surgical complications in children. Am J Surg 1971;120:50.
Whitehill R, Miller HM: Infestations of the genitourinary tract by Strongyloides stercoralis. A case report. Bull Johns Hopkins Hosp 1944;75:169.

Efecto de las infestaciones parasitarias sobre el riñón

Andrade ZS, Rocha H: Schistosomal glomerulopathy. Kidney Int 1979; 16:23.
De Water R, Van Marck EAE, Fransen JAM, Deelder AM: *Schistosoma mansoni:* Ultrastructural localization of circulating anodic antigen and circulating cathodic antigen in mouse kidney glomerulus. Am J Trop Med Hyg 1988;38:118.
Gilles HM, Hendrickse RG: Nephrosis in Nigerian children: Role of *Plasmodium malariae*; effect of antimalarial treatment. BMJ 1963; 2:27.
Lehman JS, Mott KE, de Souza CAM, et al: The association of schistosomiasis mansoni and proteinuria in an endemic area. A preliminary report. Am J Trop Med Hyg 1975;24:616.
Morieany PL, Brito E: Elution of renal antischistosome antibodies in human schistosomiasis mansoni. Am J Trop Med Hyg 1977;26:717.
Soothill JF, Hendrickse RG: Some immunological studies of the nephrotic syndrome of Nigerian children. Lancet 1967;2:629.
Von Lichtenberg F, Bawden MP, Shealey SH: Origin of circulating antigen from the schistosome gut. An immunofluorescent study. Am J Trop Med Hyg 1974;23:1088.
Ward PA, Conran PB: Immunopathology of renal complications in simian malaria and human quartan malaria. Milit Med 1969;134:1228.
World Health Organization: The control of schistosomiasis. Second report of the WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series, 1993.

22
INFECCIONES FÚNGICAS Y ACTINOMICÓTICAS DEL APARATO GENITOURINARIO

Gilbert J. Wise

Hongos oportunistas
Infección por *Candida*
Infección por *Torulopsis glabrata*
Aspergilosis
Criptococosis
Ficomicosis (mucormicosis, zigomicosis)

Principales infecciones fúngicas
Blastomicosis
Coccidioidomicosis
Histoplasmosis

Infecciones fúngicas raras y poco habituales
Feohifomicosis
Infección por *Fusarium*
Paracoccidioidomicosis
Penicilium
Infección por *Pseudallescheria boydii*
Rinosporidiosis
Esporotricosis
Tiña y Tricosporo

Actinomicetos

Agentes terapéuticos antifúngicos
Anfotericina B
Flucitosina
Imidazoles y triazoles

Infección fúngica y costos de atención de la salud

HONGOS OPORTUNISTAS

Infección por *Candida*

Perspectivas históricas

Los términos muguet, moniliasis y levadura se han usado indistintamente para describir una entidad clínica causada por las especies fúngicas de *Candida*, en particular *Candida albicans*. El muguet (o placas blancas) se conoce desde los tiempos de Hipócrates (Rippon, 1988, pág. 536). En 1890, Schmorl informó compromiso renal en un paciente con candidiasis diseminada. Rafin detectó cistitis candidiásica en 1910, pero no informó su observación hasta 1927. En 1931, Lundquist informó micosis renal primaria, que supuso era candidiásica (Odds, 1988). En 1948, Moulder describió hallazgos cistoscópicos de "muguet de la vejiga" en un hombre de 26 años. Para 1963 se habían informado 12 casos de infección candidiásica del riñón (Hurley y Winner, 1963). Se ha relacionado el incremento de infecciones candidiásicas con el uso de antibióticos de amplio espectro (Fisher y col., 1982).

Epidemiología y factores predisponentes

Durante la década de 1980 se informaron 344.610 infecciones al Sistema nacional de supervisión de infecciones hospitalarias (*National Nosocomial Infections Surveillance System*) (Edwards, 1991). **Los hongos son responsables de 27.200 infecciones (7,9%), de las cuales se deben a *Candida* 22.000 (6,2%).** Los datos de supervisión de unidades de cuidados intensivos en los Estados Unidos indicaron que las especies de *Candida* son responsables del 10,1% de las infecciones, lo que las ubica en el cuarto lugar, después de *Pseudomonas aeruginosa* (12,4%), *Staphylococcus aureus* (12,3%) y estafilococos coagulasanegativos (10,2%) (Jarvis y Martone, 1992). Los hongos, y sobre todo *Candida*, causaron el 5% de las infecciones en pacientes con trasplante renal (Paya, 1993).

Durante un período de supervisión de 7 años (1986-1993), en los hemocultivos de un hospital terciario de 1.000 camas se identificaron 102 episodios de fungemia hospitalaria, que representaban el 6,6% de infecciones hematógenas. *C. albicans* representó el 74% de las infecciones, seguida por *Candida glabrata* (8%), *Candida parapsilosis* (7%), *Candida tropicalis* (3%), *Candida lusitaniae* (2%) y otros hongos, entre los que se incluyen *Candida krusei, Malassezia furfur, Saccharomyces cerevisiae, Hansenula anomala* y *Cryptococcus albidis*. Entre los factores predisponentes y los sitios principales se incluyen catéteres intravasculares (65%), nutrición parenteral total (42%), vías urinarias (11%), aparato gastrointestinal (8%) y vías respiratorias (7%) (Taylor y col., 1994). Se ha asociado el incremento de fungemias causadas por especies de *Candida* y *Torulopsis* con neoplasias (Komshian y col., 1989). Las tasas de ataque en este grupo debido a sepsis por *Candida* aumentaron del 4,6% en 1983 al 6,2% en 1986. Las vías urinarias fueron la puerta de entrada en 9 de 135 pacientes (7%). En un estudio sobre fungemias adquiridas en ambientes hospitalarios, Klein y Watanakunakorn (1979) detectaron urocultivos positivos para especies de *Candida* en 18 de 31 pacientes (58%) antes del desarrollo de hemocultivos positivos, mientras que los urocultivos se transformaban en positivos en 20 de 25 pacientes (80%) tras la fungemia. Los factores contribuyentes de la fungemia incluyeron catéteres IV (100%), terapéutica con antibióticos (100%) y drenaje de catéter Foley (97%). Otras condiciones predisponentes son la cirugía (69%) y la cirugía genitourinaria (5%).

En una extensa revisión de las infecciones de las vías urinarias debidas a *C. albicans*, Fisher y col., (1982) citaron diabetes mellitus, administración de antibióticos, terapéutica con esteroides, turbulencia del flujo urinario, anomalías congénitas, vejiga neurogénica, catéteres internos y vejigas ileales, como factores que aumentan la vulnerabilidad del paciente frente a estas infecciones.

Hamory y Wenzel (1978) evaluaron a 98 pacientes hospitalarios con candiduria (>10.000 a 15.000 colonias/mL). Los pacientes con candiduria presentaban drenaje de catéter uretral más prolongado (12 versus 6 días) y recibieron antibioticoterapia durante un período más largo (16 versus 7 días) que los pacientes sin candiduria. Los diagnósticos primarios en este grupo incluyeron neoplasias, traumatismos, cirugías mayores, enfermedades cardiovasculares y cálculos renales.

En un estudio multicéntrico de 861 pacientes con un *episodio único documentado* de candiduria, las principales patologías asociadas incluyeron diabetes mellitus en 336 (39%), enfermedades de las vías urinarias en 325 (37,7%), neoplasias malignas en 191 (22,2%) y desnutrición en 146 (17%) pacientes. Los procedimientos quirúrgicos se asocian con candiduria en 450 (52,3%) pacientes. En 668 (77,6%) pacientes se asociaron catéteres uretrales internos con candiduria. Se documentaron resultados microbiológicos y clínicos en 530 (61,1%). En esta serie hubo 105 muertes (19,8%), de las cuales 2 (0,4%) se atribuyeron directamente a candidiasis, mientras que la mayoría de las muertes se relacionaron con enfermedades asociadas (Kauffman y col., 2000).

En un estudio retrospectivo de 27 pacientes quirúrgicos con enfermedad crítica y *candiduria persistente*, 17 (63%) desarrollaron infección diseminada con una tasa de mortalidad del 50% (Nassoura y col, 1993).

Sintomatología

El paciente con candiduria a menudo es asintomático. El 4% de los pacientes en un estudio multicéntrico de 861 pacientes con candiduria presentaba polaquiuria, disuria, urgencia, hematuria o dolor de flanco (Kauffman y col., 2000). **El dolor de flanco y los síntomas de cólico renal pueden deberse al pasaje de bolas fúngicas que obstruyen el sistema colector. La infección candidiásica se puede presentar como una pielonefritis clásica, con dolor de flanco, hipersensibilidad renal y fiebre.** Se pueden desarrollar secreciones fúngicas en el sistema conector, sin hallazgos clínicos evidentes (Sales y Mundy, 1973; Beilke y Kirmani, 1988). Se ha sabido de casos con oliguria y anuria (Harbach y col., 1970). En ocasiones se presentan otros focos de infección en faringe, esófago, heridas, sitios de vías vasculares o genitales. **La fiebre recurrente en el paciente inmunocomprometido puede ser causada por infección candidiásica** (Pizzo, 1999).

Infecciones superficiales

La infección candidiásica suele aparecer en la piel que rodea las ileostomías y pielostomías cutáneas (Schonebeck, 1986). Las infecciones de heridas posoperatorias causan eritema y pústulas en la incisión (fig. 22-1) (Wise 1989). La identificación del hongo en extendidos o mediante cultivos del exudado de las heridas confirman el diagnóstico. En un hallazgo aislado es posible tratar la infección con agentes antifúngicos tópicos como por ejemplo nistatina, clotrimazol o miconazol. La infección cutánea puede ser síntoma de enfermedad diseminada. Se deben evaluar otros posibles sitios de infección, por ejemplo la cavidad oral, el aparato respiratorio, el aparato gastrointestinal y el aparato genitourinario.

Vaginitis

Por lo general, la vulvovaginitis es causada por *C. albicans*. Otras especies de *Candida* que causan esta entidad clínica son *C. tropicalis, C. stellatoides, C. parapsilopsis* y *C. glabrata* (*Torulopsis glabrata*) (Krieger, 1983; Sobel y Chaim, 1997). Son factores predisponentes la terapéutica antibiótica antibacteriana, los anticonceptivos orales, el embarazo y la diabetes mellitus. Un título sérico positivo para HIV aumenta la vulnerabilidad a colonizaciones e infecciones vaginales (Schuman y col., 1998).

Entre los signos clínicos se incluyen una secreción vaginal blanco amarillenta y un exudado seudomembranoso blanco grisáceo en la vagina y la vulva. Los síntomas pruriginosos son proporcionales a la cantidad de microorganismos presentes en la secreción vaginal (Odds y col., 1998).

El diagnóstico se establece mediante la detección microscópica de las especies de *Candida* en el exudado va-

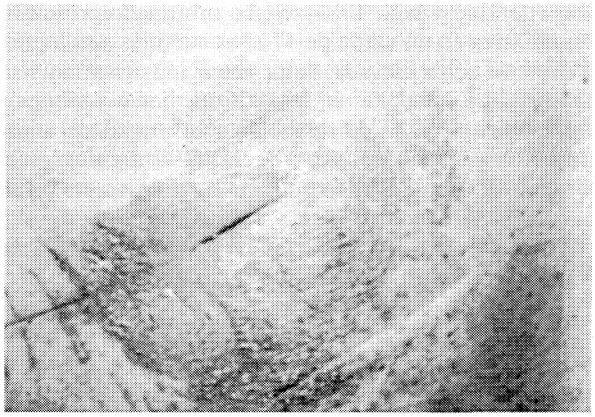


Fig. 22-1. Infección de la herida por *Candida albicans*. (Según Wise GJ: Genitourinary candidal infection. AUA Update Series 1989; 8[25]:195.)

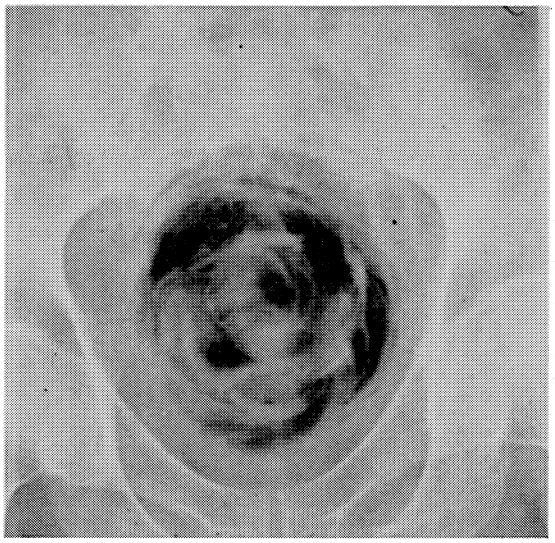


Fig. 22-2. Aspecto radiológico de un gran bezoar fúngico en la vejiga de un hombre diabético de 48 años.

ginal o mediante cultivos. La detección de antígeno candidiásico en lavados vaginales, mediante prueba de aglutinación de látex puede ser de utilidad en casos dudosos (Hopwood y col., 1985).

La terapéutica clásica ha sido nistatina (100.000 unidades por vía intravaginal durante 14 días). Numerosos derivados imidazólicos tópicos proveen un tratamiento efectivo de la candidiasis vaginal, entre ellos butoconazol, clotrimazol, miconazol, terconazol y tioconazol (Oral fluconazole, The Medical Letter, 16 de setiembre de 1994;36:81). **El fluconazol por vía oral (única dosis de 150 mg) es tan eficaz como el clotrimazol intravaginal para el tratamiento de candidasis vulvovaginal** (Andersen y col., 1989). Las infecciones crónicas son más difíciles de erradicar. El tratamiento a largo plazo con ketoconazol (400 mg diarios durante 2 semanas, seguido de 100 mg diarios durante 6 meses) redujo la incidencia de infecciones recurrentes del 71,4 al 4,8%. Sin embargo, se desarrollaron recurrencias al interrumpir el tratamiento (Sobel, 1986). Se ha recomendado un tratamiento costoefectivo con polvo de ácido bórico (600 mg en cápsulas de gelatina) insertas en la vagina todos los días durante 2 semanas (Krieger, 1983; Sobel y Chaim, 1997).

Infecciones de los genitales

En un estudio de 135 hombres no seleccionados, *C. albicans* fue el aislamiento de "levaduras" más frecuente hallado en el surco coronal y el meato. La incidencia fue similar en hombres circuncidados (14%) y no circuncidados (17%); pero las manifestaciones clínicas de infección fueron mayores en hombres no circuncidados (Davidson, 1977).

La infección candidiásica en un paciente diabético con catéter uretral permanente produjo celulitis enfitematosa con compromiso de la región genital. El paciente falleció, a pesar de la terapéutica antifúngica sistémica (Humayun y Maliwan, 1982).

La epididimitis ha sido una manifestación inusual de infección candidiásica. Se informó orquiepididimitis candidiásica asociada con candidura causada por *C. albicans* o *C. glabrata* en siete pacientes con edades entre 45 y 84 años. Eran cofactores asociados la infección por HIV, diabetes mellitus, antibioticoterapia de amplio espectro y las anomalías urológicas concomitantes. Tres pacientes requirieron orquiectomía, además de lavados vesicales con anfotericina B o fluconazol oral (200 mg/día durante 6 semanas). Cuatro pacientes recibieron o bien ketoconazol (200 mg/día durante 6 semanas) (un paciente), o bien fluconazol (200 mg/día durante 6 semanas) (un paciente) o bien drenaje abierto y anfotericina B sistémica (dos pacientes) (Jenkin y col., 1998). Se asociaron abscesos fúngicos por *C. albicans* con una prótesis peniana. La extracción de la prótesis y el uso de anfotericina B IV erradicó la infección en un paciente (Peppas y col., 1988), mientras que se produjo diseminación candidiásica con infección renal y muerte en otro paciente diabético con prótesis peniana (Goldman y Wheeler, 1989).

Infección de vejiga y próstata

En la cistoscopia se demuestra la presencia de placas blancas en la pared vesical, con zonas de edema y eritema de la mucosa (Hopfer, 1985; Rippon, 1988, pág. 554). Un "efecto de nieve" blanco grisáceo puede oscurecer la visualización. El examen microscópico del exudado muestra células inflamatorias, entre las cuales se ven elementos levaduriformes y seudohifas (Zincke y col., 1973). Se pueden desarrollar acrecencias de las seudohifas candidiásicas, con formación de bolas fúngicas que requieren extirpación quirúrgica (figs. 22-2 y 22-3) (Chisholm y Hutch, 1961; Harold y col., 1977). Se han observado cistitis enfitematosa y bezoar fúngico, con la consecuente ruptura vesical, en un paciente diabético insulinodependiente con candiduria secundaria a *C. tropicalis* (Comiter y col., 1996). *C. albicans* causó una infección "perivesical" tras la corrección quirúrgica de una diverticulitis sigmoidea. La infección se resolvió con drenaje quirúrgico y fluconazol IV (100 mg dos veces por

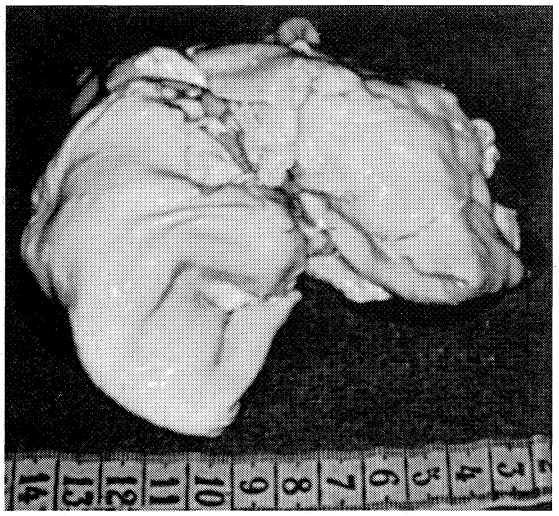


Fig. 22-3. Bezoar fúngico vesical de gran tamaño obtenido por extracción suprapúbica.

día durante 10 años) (Sheynkin y Wise, 1995). Se ha informado cistitis enfitematosa por *C. albicans* en un diabético insulinodependiente de 69 años, tratado con debridación de la mucosa vesical, flucitosina (5-FC; 50 mg/kg c/6 h) y kecotonazol (200 mg/día). El paciente falleció debido a la infección generalizada (Singh y Lytle, 1983).

Se ha informado enfitematosis prostática secundaria a *C. albicans* en pacientes diabéticos. La prostatitis y la cistitis enfitematosas se trataron con éxito mediante drenaje transuretral de próstata, cistotomía suprapúbica y 1 mes de anfotericina B sistémica seguida de ketoconazol (200 mg/día) (Bartkowski y Lanesky, 1988). Un absceso prostático causado por *C. tropicalis* se curó mediante drenaje transuretral, drenaje vesical suprapúbico, anfotericina B IV (4 días) y fluconazol oral (200 mg/día durante 6 semanas) (Yu y Provet, 1992) (fig. 22-4). El drenaje quirúrgico y 6 semanas de anfotericina B IV (dosis total, 980 mg) resolvió un absceso prostático debido a *C. albicans* (Lentino y col., 1984). Se ha informado prostatitis candidiásica en un varón de 47 años sin otras patologías, que refería fiebre elevada, dolor, retención urinaria y leucocitosis. La infección se resolvió mediante derivación suprapúbica seguida de resección transuretral de tejido prostático y fluconazol por vía oral (199 mg dos veces por día). El uso de RM es útil para monitorear los resultados de la terapéutica (Elert y col., 2000).

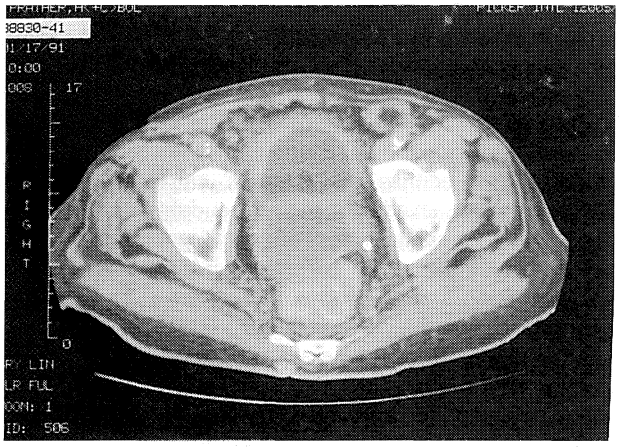


Fig. 22-4. TC que muestra una cavidad de absceso prostático causada por *Candida*. (Según Yu S, Provet J: Prostatic abscess due to *Candida tropicalis* in a non-acquired immunodeficiency syndrome patient. J Urol 1992;148:1536-1538.)

El manejo de las infecciones vesicales se revé en "Conceptos sobre tratamiento".

Infecciones de uréter, sistema colector y riñón

Los catéteres urinarios internos, la diabetes mellitus, la inmunosupresión y la uropatía obstructiva aumentan la vulnerabilidad del paciente ante la infección de las vías superiores por una vía no hematógena (Blum, 1966; Shelp y col., 1966). **En un estudio retrospectivo de 50 pacientes con infecciones fúngicas genitourinarias, 25 (50%) tenían infecciones "complejas", definidas por el compromiso de las vías urinarias superiores y cultivos positivos, que requerían terapéutica antifúngica IV. Los otros 25 pacientes (50%) tenían infecciones "simples", confinadas a la vejiga y resueltas mediante lavados vesicales con anfotericina B o la extracción del catéter. Se asoció uropatía obstructiva con el 88% de los pacientes con infecciones complejas y el 20% de los pacientes con infecciones simples. Catorce pacientes (56%) requirieron una intervención quirúrgica** (Weinstein y col., 1995).

Se sabe que las acrecencias fúngicas, denominadas *bolas fúngicas*, causan obstrucción ureteral (Keane y col., 1993) **u obstrucción pelviana** (Stein y col., 1993). Se han revisado 50 casos de uropatía obstructiva debida a bolas fúngicas (Scerpella y Ahalel, 1994). Los hongos más frecuentes fueron *C. albicans* y *C. tropicalis*. El diagnóstico se establece a través de la identificación de hongos en la orina y estudios por imágenes (ultrasonido, pielografía intravenosa, TC) que documentan la uropatía obstructiva o densidades de tejidos blandos en el sistema colector renal, la pelvis o el uréter (Stein y col., 1993). Se han utilizado con éxito nefrostomías, anfotericina B IV (dosis total >850 mg) y lavado directo de la pelvis renal con anfotericina B (50 mg/L de agua estéril, 40 mL/h) (Bell y col., 1993; Scerpella y Alhalel, 1994). Una infección vesical por *C. tropicalis* causó obstrucción ureteral en un paciente diabético. La infección se erradicó mediante nefrostomía, ketoconazol por vía oral (404 mg/día durante 10 días), anfotericina B IV (30 mg/día durante 6 semanas) y lavados vesicales con anfotericina B (45 mg/L, 100 mL/h) (Gerridzen y Wesley-James, 1988). Se informó anuria en un paciente con un solo riñón y un uréter obstruido debido a acrecencias fúngicas (Kocak y col., 1991). En casos aislados, la obstrucción puede ser bilateral (Harbach y col., 1970). Una infección del uréter por *C. albicans* causó inflamación y estrechamientos que produjeron hidronefrosis bilateral (Lye y col., 1991).

Se desarrolló piocáliz candidiásico en un paciente no diabético de 58 años que requirió una nefrostomía de largo plazo después de la extracción percutánea de un cálculo renal. La infección se resolvió mediante lavados con an-

fotericina B a través del tubo de nefrostomía (50 mg/24 h), ketoconazol por vía oral y la posterior extracción del tubo de nefrostomía (Sonda y Amendola, 1985). **La infección candidiásica puede causar pielonefritis. Entre las causas predisponentes se cuentan la cistitis candidiásica, los reservorios ileales** (Schonebeck, 1986) **y la enfermedad neurogénica vesical crónica** (Sandin y col., 1991). Los hallazgos histológicos en la pelvis renal pueden ser similares a los hallados en la vejiga, a saber, edema, eritema y seudoexudado (Hopfer, 1985). Se han hallado microorganismos de *Candida* asociados a litiasis en la pelvis renal (Sales y Mundy, 1973; Bhattacharya y col., 1982).

En tres pacientes se informó infección renal asociada con uropatía obstructiva causal de fungemia (Beilke y Kirmani, 1988). El tratamiento incluyó lavados renales (3,8 mg/h) y anfotericina B IV (850 a 1.000 mg de dosis total) junto con tutor ureteral o nefrostomía. Un paciente recibió 2 semanas de 5-FC. Dos de los tres pacientes sobrevivieron. *C. albicans* y *C. tropicalis* causaron pielonefritis enfisematoso en pacientes diabéticos sin obstrucción urinaria (Seidenfeld y col., 1982; Johnson y col., 1986). En ambos pacientes se requirió nefrectomía.

Se informó absceso perinéfrico secundario a *Candida* en nueve pacientes, la mayoría de los cuales eran diabéticos. Se observó que los factores predisponentes eran la cirugía (por ejemplo trasplante renal) y la antibioticoterapia prolongada. Los hallazgos clínicos más comunes fueron fiebre y dolor de flanco. Una ecografía o TC anómala sugirió el diagnóstico. Solo se obtuvieron urocultivos positivos para *Candida* en cuatro pacientes, mientras que el aspirado o drenaje de absceso dieron cultivos puros en nueve pacientes. El tratamiento utilizó drenaje quirúrgico en cinco pacientes y nefrectomía en cuatro. Cuatro pacientes recibieron anfotericina B IV (590 a 1.030 mg). No se atribuyeron muertes al absceso perinéfrico (High y Quagliarello, 1992). En el riñón trasplantado de un paciente diabético se desarrolló un absceso perinéfrico candidiásico. A pesar de la agresiva terapéutica con anfotericina B vesical y sistémica, la infección progresó con ruptura de la anastomosis de la arteria renal, y fue necesario extirpar el injerto (Pluemecke y col., 1992).

Infección candidiásica sistémica

El riñón es un órgano blanco importante (después del pulmón) asociado con candidemia (Luno y Tortoledo, 1985). **El resultado puede ser infección candidiásica genitourinaria o infección sistémica. La infección renal hematógena puede tener manifestaciones unilaterales.** Estudios experimentales y clínicos indican que la infección candidiásica hematógena puede causar pielonefritis, formación de abscesos, necrosis papilar y obstrucción (Hurley y Winner, 1963; Lehner, 1964). El estudio microscópico demuestra elementos levaduriformes o seudohifas en los glomérulos, el intersticio y los túbulos (fig. 22-5). La proliferación de seudohifas tubulares causa uropatía obstructiva intrarrenal. En los estadios más tardíos de la infección hematógena se desarrollan acrecencias fúngicas más grandes capaces de causar obstrucción del sistema colector renal (Louria y col., 1962; Hurley y Winner, 1963; Luno y Tortoledo, 1985).

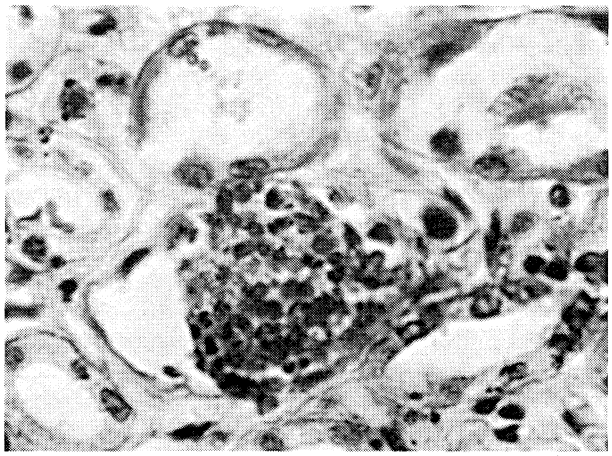


Fig. 22-5. Infección candidiásica del vaso renal peritubular. Aumento original ×900. (Según Wise GJ: Genitourinary candidal infection. AUA Update Series 1989;8[25]:195.)

La candidemia puede ser sincrónica o metasincrónica con infecciones por estafilococos o enterococos (Meunier-Carpentier y col., 1981); o bacteriemia secundaria por especies de *Klebsiella, Serratia, Bacteroides, Enterobacter* y *Proteus*, o *Escherichia coli* (Dyess y col., 1985). En un estudio de 83 pacientes con fungemia, Dyess y col., (1985) observaron que 24 de 139 hemocultivos (17%) eran positivos para bacterias antes que para fungemia, mientras que 28 hemocultivos (20%) daban resultados positivos bacterianos o fúngicos sincrónicos. En este estudio solo se pudo identificar el portal de entrada del hongo en 38 de 83 pacientes (46%). El posible sitio de entrada era la vía venosa central en 17 pacientes (45%), las vías urinarias en 9 (24%) y la cavidad abdominal o heridas en 6 (16%).

La presencia de candidemia en el paciente quirúrgico representa un riesgo significativo. Un estudio retrospectivo de 46 pacientes quirúrgicos con fungemia demostró que murieron 26 (57%) (Eubanks y col., 1993). Entre los factores de riesgo se incluyen insuficiencia renal, disfunción hepática, shock posoperatorio y síndrome de distrés respiratorio del adulto. Quince (32%) de los pacientes con fungemia tenían urocultivos positivos. Se desarrolló sepsis bacteriana anterior o simultánea en 15 (58%) de los 26 pacientes que murieron. Los autores arribaron a la conclusión de que la fungemia representa una falla de la resistencia del huésped, y los pacientes quirúrgicos con enfermedad crítica deben recibir medicación antifúngica preventiva por vía oral (no se especifican fármacos ni dosis).

Observaciones recientes del autor (GJW) y sus colaboradores indican que a la candidemia se asocian niveles elevados de citocinas antiiflamatorias (Talluri y col., 1999). En un estudio de 26 pacientes con candidemia asociada a una fuente de las vías urinarias, 23 pacientes (88%) presentaban anomalías del tracto urinario, entre ellas neoplasias (urológicas y no urológicas), trasplante de órganos, cistitis eosinofílica y vejiga neurogénica. **Diecinueve (73%) presentaban uropatía obstructiva y fueron sometidos a procedimientos urológicos antes**

del inicio de la candidemia. Dieciocho (69%) pacientes recibieron anfotericina B. Se produjeron dos muertes relacionadas con candidiasis entre los pacientes que recibieron menos de 500 mg de anfotericina B. Ocho pacientes que no recibieron anfotericina B sobrevivieron, pero uno desarrolló infección recurrente. **En este estudio, los autores declararon que "los pacientes con patología urinaria y candiduria sometidos a cirugía o manipulación de las vías urinarias tienen significativo riesgo de sufrir candidemia"** (Ang y col., 1993).

Se puede determinar el diagnóstico diseminado mediante el cultivo de especies de *Candida* provenientes de otros sitios, por ejemplo, sangre, heridas, orofaringe o aparato gastrointestinal. Los estudios fundoscópicos pueden demostrar el exudado retiniano causado por endoftalmitis candidiásica (Kozinn y col., 1978).

Infección candidiásica en pacientes pediátricos

Se han asociado catéteres intravasculares internos, antibióticos de amplio espectro, prematurez y bajo peso al nacer con el desarrollo de infección candidiásica renal en lactantes (Robinson y col., 1987). El microorganismo más común ha sido *C. albicans*; pero se ha informado *C. lusitaniae* como causa de fungemia e infección de las vías urinarias (Yinnon y col., 1992). Es importante la diferenciación en especies, porque se conocen cepas de *C. lusitaniae* resistentes a anfotericina B. Un estudio de 1993 en un centro infantil indicó que la candidemia era responsable del 21% de las infecciones hospitalarias del torrente sanguíneo. Las vías IV, la hiperalimentación prolongada y la candiduria son factores de riesgo significativos (MacDonald y col., 1998).

Se ha observado oliguria y anuria secundarias a acrecencias fúngicas obstructivas en lactantes y niños (Eckstein y Kass, 1982; Noe y Tonkin, 1982; Bartone y col., 1988). El retraso en el diagnóstico es responsable de una tasa de mortalidad del 50%. El examen del sedimento urinario puede demostrar elementos fúngicos de *Candida*. **La ecografía renal es esencial para el diagnóstico; a menudo demuestra hidronefrosis con acrecencias fúngicas en el sistema colector.** En un lactante de 1 mes con válvula uretral se desarrolló infección candidiásica de las vías urinarias con uropatía obstructiva. La infección se resolvió tras la resección de la válvula y la administración oral de fluconazol (Hitchcock y col., 1995). Para el tratamiento se han utilizado nefrostomía percutánea o pielotomías, lavados con anfotericina B (2 a 10 μg/kg/h), anfotericina B IV (0,5 mg/kg/día) y 5-FC por vía oral (100 mg/kg de peso corporal/día) (Keizer y col., 1993). Las preparaciones liposomales de anfotericina B son menos tóxicas para el riñón y han sido efectivas en el tratamiento de candiduria en niños con síndrome nefrótico (Gokhale y col., 1993). **Mediante fluconazol (dosis inicial, 10 mg/kg; mantenimiento, 5 mg/kg durante 1 a 2 semanas) se logró cura clínica y microbiológica en 12 de 19 (63%) lactantes con infecciones fúngicas sistémicas** (Wainer y col., 1997). Se han desarrollado infecciones candidiásicas asociadas con esfínteres artificiales en niños. En dos de estos casos se trató con éxito la infección con anfotericina B sistémica. Solo en un paciente se extirpó el esfínter artificial (Walterspiel y col., 1986).

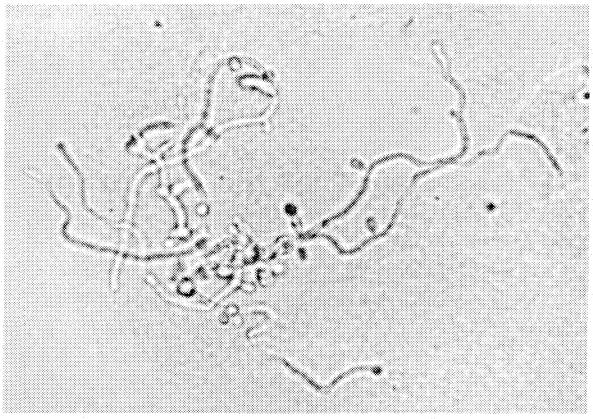


Fig. 22-6. Microorganismos de *Candida* en orina que muestran la fase de levaduras gemantes con seudomicelios. Reducido del aumento ×100. (Según Wise GJ, Ray B, Kozinn PJ: The serodiagnosis of significant genitourinary candidiasis. J Urol 1972;107:1043-1046. Copyright por Williams & Wilkins.)

Estudios de diagnóstico

Orina

El examen microscópico de orina puede demostrar la presencia de hongos de *Candida* con formas brotantes o seudohifas (fig. 22-6). Puede haber piuria y hematuria, pero no son hallazgos específicos. Se puede demostrar la presencia de cilindros urinarios que contienen material fúngico mediante la tinción de Papanicolaou. Esta observación es diagnóstica de infección renal (Gregory y col., 1984). El uso de anticuerpos con marca fluorescente, que detectan antígenos fúngicos en la orina, no ha demostrado ser eficaz en la diferenciación entre infecciones renales y vesicales (Hall, 1980). Las especies de *Candida* se pueden cultivar de orina con diversos medios de laboratorio, entre ellos agar CLED (cistina, lactosa y deficiente en electrólitos), agar sangre y agar Sabouraud con dextrosa. La diferenciación en especies depende del desarrollo de tubos germinativos y de la fermentación de hidratos de carbono (Hopfer, 1985). La amplificación del gen de actina candidiásico mediante la reacción en cadena de polimerasa (PCR) proporciona un método sensible para detectar 20 colonias/mL (Muncan y Wise, 1996).

Los recuentos de colonias candidiásicas en orina han sido útiles para diferenciar la colonización de la infección. Kozinn y col., (1978) informaron que los especímenes urinarios obtenidos en muestras no contaminadas o por cateterizaciones simples de pacientes con candidiasis renal probada por medios histológicos presentaban recuentos de colonias mayores que 10.000 a 15.000/mL, mientras que la orina obtenida de pacientes sin infección renal presentaba recuentos de colonias de 3.500 ± 2.500. En presencia de catéteres urinarios colocados, los pacientes con candidiasis renal tenían recuentos de colonias de 64.000 ± 32.000/mL; los pacientes con candidiasis renal tenían recuentos de colonias de 72.000 ± 28.000/mL. Es-

tas diferencias no son estadísticamente significativas. **En presencia de catéteres urinarios internos no se pueden usar los recuentos de colonias para diferenciar la colonización de la infección local o invasiva.** Estudios en animales de experimentación han sugerido que puede haber infección renal sin candiduria (Navarro y col., 1997).

A menudo es necesaria la evaluación total del paciente, a fin de determinar si la candiduria representa una infección local o diseminada. Son necesarios estudios clínicos, de laboratorio y por imágenes para detectar otros focos de infección.

Estudios en sangre y serológicos

Hasta el momento no hay estudios de laboratorio que indiquen una infección de las vías superiores o invasiva (Fisher y col., 1995). La anemia no es diagnóstica de infección sistémica pues muchos pacientes tienen condiciones patológicas comórbidas capaces de causar anomalías del hemograma. Los hemocultivos son marcadores poco confiables de la infección hematógena. Se ha detectado fungemia en menos de la mitad de los pacientes con candidiasis renal probada por medios histológicos (Kozinn y col., 1978). **La persistencia de hemocultivos positivos para *Candida*, en particular en pacientes de edad avanzada o en asociación con hemocultivos bacterianos positivos tiene mal pronóstico** (Dyess y col., 1985).

La aglutinación de células enteras, la difusión de células en agar, la aglutinación de látex, la contrainmunoelectroforesis o los radioinmunoensayos se han utilizado para evaluar la respuesta de anticuerpos del paciente a los antígenos candidiásicos. Debido a la variabilidad antigénica y la inconstancia de la respuesta de los pacientes, estas pruebas serológicas son marcadores poco confiables de la infección candidiásica (de Repentigny y Reiss, 1984; de Repentigny, 1992). Se han usado partículas de látex recubiertas de anticuerpo (CAND-TEC®; Ramco Laboratory, Houston, Tex) como adyuvantes para la evaluación de 98 pacientes con candiduria. Un título de 1:8 provee una sensibilidad del 63% y una especificidad del 84% en el diagnóstico de infecciones multifocales (Suits y col., 1989). Ness y col. (1989) evaluaron 11 pacientes con candidiasis invasiva documentada por múltiples positivos en cultivos o tejidos. En su estudio, un título de antígeno anómalo demostró ser menos confiable en presencia de niveles elevados de creatinina sérica. Se ha utilizado PCR para identificar componentes celulares candidiásicos (Buchman y col., 1990; Kan, 1993). La amplificación por PCR del gen candidiásico de actina proporciona un 100% de sensibilidad y especificidad para la detección de candiduria (Muncan y Wise, 1996). El uso de PCR demostró ser eficaz en la detección de candidemia oculta en pacientes con enfermedad crítica (Talluri y col., 1998).

Estudios radiográficos y por imágenes

Las especies de *Candida* pueden formar acrecencias, denominadas bolas fúngicas o bezoares, que causan obstrucción del sistema colector urinario, la pelvis, el uréter o la vejiga. Mediante cistografía y pielografía intravenosa y retrógrada pueden delinear defectos de llenado (Chisholm y Hutch, 1961; Blum, 1966; Shelp y col., 1966; Bhattacharya y col., 1982; Beilke y Kirmani, 1988). La ecografía también puede demostrar la presencia de materiales fúngicos dentro del sistema colector, en particular en pacientes pediátricos (Dembner y Pfister, 1977; Aragona y col., 1985). Se ha utilizado nefrostomía percutánea para demostrar defectos de llenado en el sistema colector (fig. 22-7). La nefrostomía también provee acceso para la recolección de material para estudio o cultivo microscópico, drenaje y absceso para la eliminación percutánea de un bezoar fúngico (Abramowitz y col., 1986; Bartone y col., 1988; Doemeny y col., 1988). En estudios de TC del sistema colector renal, las acrecencias fúngicas aparecen como una lesión de masa menos atenuada que un cálculo (Doemeny y col., 1988). No se disponen de datos suficientes sobre los cambios asociados a infección candidiásica con RM renal.

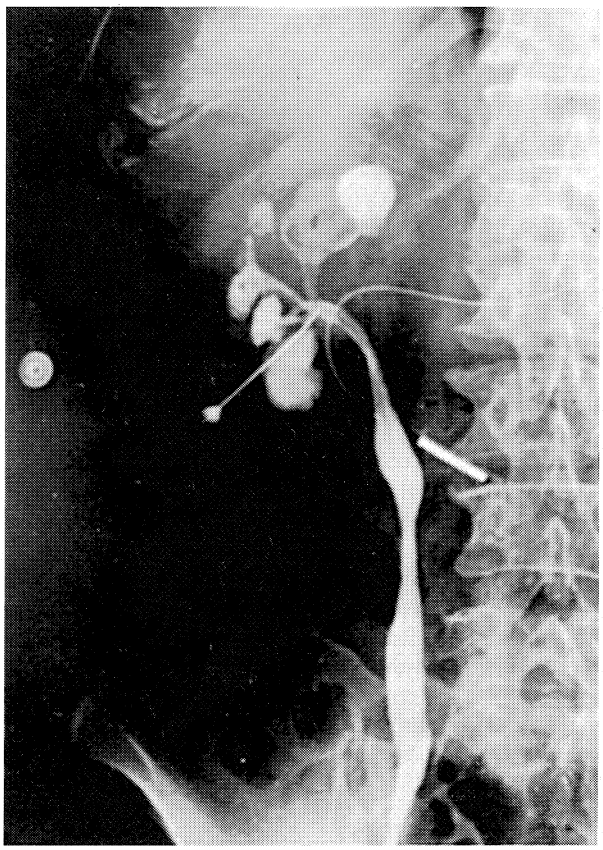


Fig. 22-7. Nefrostografía anterógrada que demuestra un defecto de llenado causado por acreción fúngica. (Según Wise GJ: Genitourinary candidal infection. AUA Update Series 1989;8[25]:197.)

Conceptos terapéuticos

Las especies de *Candida* en la orina pueden ser un hallazgo aislado que no necesita tratamiento; sin embargo, la persistencia de candiduria requiere evaluación y tratamiento. Las pautas de manejo se describen más adelante. En la figura 22-8 se delinea un algoritmo de plan terapéutico.

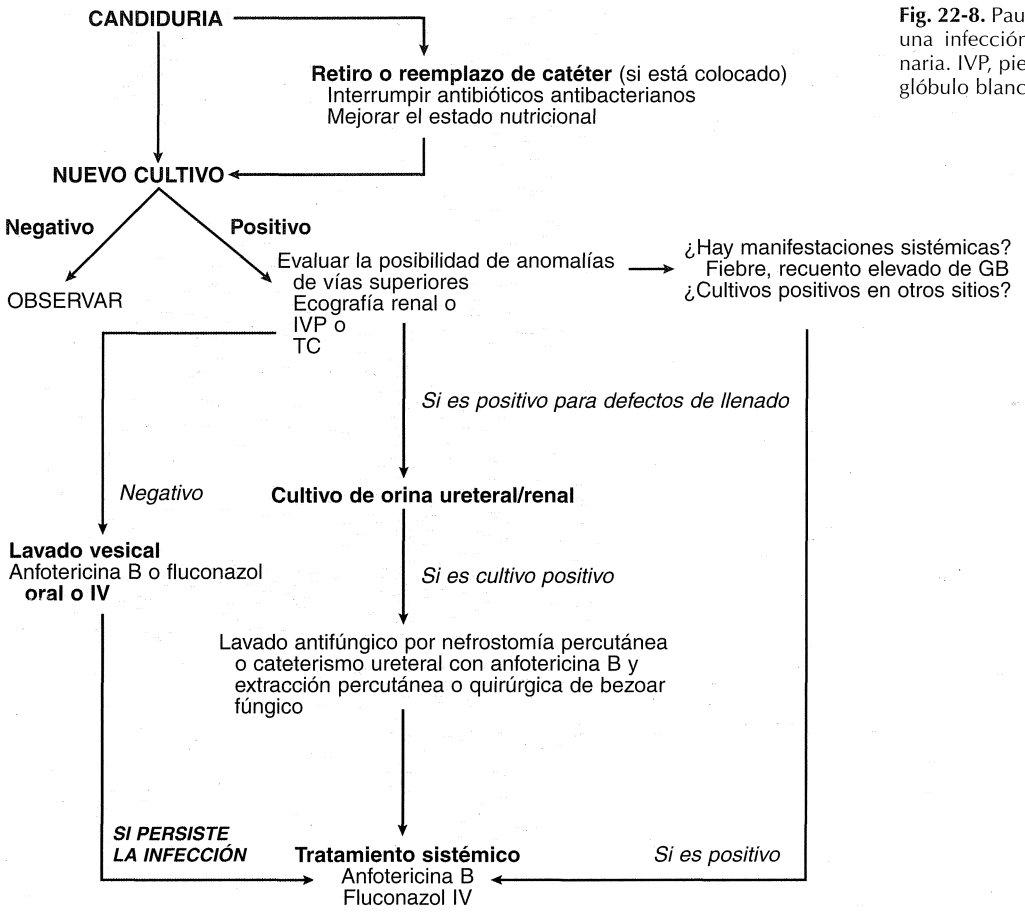


Fig. 22-8. Pautas para el tratamiento de una infección candidiásica genitourinaria. IVP, pielografía intravenosa; GB, glóbulo blanco de la sangre.

Observación

Se debe revaluar el informe de laboratorio de un urocultivo positivo, con independencia del recuento. Los recuentos de colonias urinarias superiores de 10.000 en una muestra sin catéter o con catéter único se han considerado criterio de tratamiento; pero no hay criterio estricto para la delimitación de la infección (véase sección sobre "Diagnóstico" específico de orina). Las modalidades de tratamiento dependen de la ubicación de la infección en vejiga, vías urinarias superiores o si es diseminada. Antes de implementar el tratamiento se deben tomar los siguientes pasos.

Factores del huésped

En ocasiones se elimina la colonización o infección candidiásica al retirar el catéter urinario y la vía IV o mejorar el estado nutricional. La interrupción de la terapéutica antibiótica puede ser eficaz en la reducción de la colonización fúngica (Candidosis de vías urinarias, 1988). La eliminación de catéteres de hiperalimentación ha disminuido los episodios de fungemia (Klein y Watanakunakorn, 1979). El autor observó hallazgos similares tras la eliminación de catéteres uretrales internos. En un estudio multicéntrico de 861 pacientes con episodios únicos de candiduria, 117 (14%) se resolvieron espontáneamente. Cuarenta y uno (35%) de 116 pacientes resolvieron su funguria tan solo con la extracción del catéter (Kauffman y col., 2000).

Lavados genitourinarios antifúngicos

En la práctica clínica no es infrecuente la persistencia de candiduria en pacientes debilitados. Si no se resuelve la candiduria tras la extracción del catéter urinario o la interrupción del tratamiento antibiótico, son eficaces los lavados vesicales con anfotericina B. Pueden variar las dosificaciones y la duración del tratamiento (Wong-Beringer y col., 1992; Sanford, 1993). La mayoría de los estudios utilizan una dosis de 50 mg de anfotericina B/1.000 mL de agua o 5% de fármaco en agua administrada a 42 mL/hora (1 L/día). Los lavados vesicales han resuelto la funguria en el 80 al 92% de los pacientes (Wise y col., 1982; Jacobs y col., 1994). La administración diaria de anfotericina B (100 mg/500 mL) como lavado vesical es eficaz en pacientes ambulatorios (Cuetara y col., 1972). En estudios limitados se ha demostrado un 80% de eficacia de miconazol (50 mg/día) para lavados vesicales antifúngicos (Wise y col., 1987).

Observaciones anecdóticas han citado compuestos alcalinos (bicarbonato) para lavados vesicales antifúngicos (Schonebeck, 1986). Hasta la fecha no hay estudios clínicos que documenten la efectividad de los lavados vesicales con bicarbonato.

La nistatina es similar en estructura y efecto farmacológico a la anfotericina B. Si bien la nistatina es exitosa en casos aislados, sus escasas propiedades de dispersión coloidal han limitado el uso en lavados vesicales (Wise, 1990).

Se han tratado con éxito infecciones candidiásicas localizadas de la pelvis renal y el sistema colector con lavados de anfotericina en esquemas de dosificación similares a los lavados vesicales (Wise y col., 1982). Se han recomendado dosis bajas de anfotericina B (10-24 mg/día durante hasta 15 días) como lavados renales en lactantes con candidiasis localizada de las vías urinarias superiores (Bartone y col., 1988).

Tratamiento sistémico de "infección local"

Los agentes imidazólicos miconazol y ketoconazol se excretan poco por el riñón y tienen bajas concentraciones urinarias. La tasa de éxito en el tratamiento de la infección candidiásica urinaria varía entre el 40 y el 50% (Wise y col., 1985; Graybill, 1988).

Se ha utilizado 5-FC (>100 mg/kg/día) para la infección candidiásica de las vías urinarias. Dado que se puede administrar 5-FC por vía oral, es adecuado para el tratamiento de pacientes ambulatorios; sin embargo, las especies de *Candida* pueden desarrollar resistencia farmacológica con rapidez.

Entre los efectos adversos se incluyen depresión de la médula ósea. Cuando se usa junto con anfotericina B, 5-FC tiene efecto sinérgico y se pueden utilizar dosis más bajas de anfotericina B. No hay estudios clínicos sobre terapéuticas combinadas de anfotericina B y 5-FC. 5-FC tiene papel limitado en el tratamiento de infecciones por *Candida* de las vías urinarias (Fisher y col., 1995).

La administración de fluconazol por vía oral o IV genera niveles urinarios elevados (candidiasis de las vías urinarias, 1988). La administración oral de fluconazol (100 mg dos veces al día durante 10 días) erradicó la candiduria en 19 de 20 pacientes con enfermedad crítica (Nassoura y col., 1993). Se dividieron al azar 53 pacientes con candiduria persistente tras el reemplazo de catéter urinario permanente para la aplicación de lavados vesicales con anfotericina (50 mg/L) durante 1 o 7 días, o fluconazol oral 200 mg/día durante 7 días. Las tasas de erradicación fueron similares en todos los grupos (Fan-Harvard y col., 1995). En un estudio de 316 pacientes candidúricos internados con síntomas mínimos se resolvió la candiduria con fluconazol oral (400 mg de dosis de carga seguidos de 200 mg/día durante 13 días) en 79 (50%) de 159 pacientes tratados con fluconazol, comparados con 46 (29%) ($p < 0,001$) de 157 pacientes del grupo tratado con placebo. Se asoció la creatinina sérica elevada con disminución de la tasa de erradicación fúngica en orina, relacionada con menores niveles urinarios de fluconazol (Sobel y col., 2000).

Se ha utilizado anfotericina B IV (200-300 mg de dosis total) para controlar infecciones candidiásicas urinarias recalcitrantes (Fisher y col., 1995). En cuatro pacientes se resolvió la candiduria mediante anfotericina B liposomal IV con dosis de 321 a 821 mg durante 7 a 17 días (Ralph y col., 1991). Otras observaciones clínicas sugieren que el complejo lipídico de anfotericina B puede no alcanzar niveles urinarios adecuados en los pacientes con deterioro de la función renal (Agustín y col., 1999). La evidencia clínica y de laboratorio de infección multifocal o diseminada tornan necesaria la terapéutica sistémica.

Terapéutica sistémica para el tratamiento de la infección invasiva o diseminada

La anfotericina B sigue siendo el "patrón oro" para el tratamiento del paciente con infección invasiva o diseminada. Se recomienda una dosis total de 6 mg/kg de peso corporal adecuada para los pacientes quirúrgicos con enfermedad crítica (Solomkin y col., 1982). Un estudio multicéntrico de 427 pacientes con candidemia no mostró diferencias de mortalidad en 69 pacientes que recibieron dosis modificadas de anfotericina B (dosis totales <500 mg), en comparación con 94 pacientes que recibieron dosis elevadas (dosis totales >500 mg) de anfotericina B. Los pacientes que recibieron una dosis mayor mostraron mayor incidencia de efectos adversos (fiebre, rigores durante las infusiones del fármaco, hipopotasemia y uremia). La tasa de mortalidad fue del 27% (99/369) para los pacientes que recibieron tratamiento antifúngico, en comparación con el 74% (43/58) de los pacientes que no lo recibieron ($p < 0,01$). El fluconazol en dosis de 200 mg/día (dosis mediana) durante 13 días (duración media del tratamiento) demostró tener eficacia similar a la anfotericina B. El uso continuo de catéteres intravasculares se asoció con una mayor tasa de mortalidad. La presencia de catéteres urinarios no afectó la tasa de mortalidad en los pacientes que recibieron terapéutica antifúngica (Nguyen y col., 1995).

Tratamiento percutáneo, endoscópico y quirúrgico

La corrección de la uropatía obstructiva se debe implementar por cateterismo vesical, aplicación de tutores o nefrostomías, junto con el tratamiento antifúngico con lavados o tratamientos sistémicos. Se debe realizar la corrección definitiva de la anomalía (es decir, pieloplastia) o de la enfermedad adquirida (es decir, obstrucción del orificio de salida vesical) tras la erradicación de la infección.

La *Candida* forma seudohifas que pueden producir bolas fúngicas o acrecencias que causan la obstrucción del sistema colector, los uréteres o la vejiga (Chisholm y Hutch, 1961; Shelp y col., 1966; Eckstein y Kass, 1982; Aragona y col., 1985; Beilke y Kirmani, 1988). Se ha empleado con éxito la nefrostomía percutánea para el manejo de pacientes con uropatía obstructiva secundaria al material fúngico; la nefrostomía alivia la obstrucción y proporciona acceso al agente de lavado antifúngico (Bartone y col., 1988). Además, la nefrostomía provee acceso para la identificación y la eliminación percutánea de material fúngico de la pelvis renal (Abramowitz y col., 1986). Antes de la era de la endourología eran necesarios los procedimientos quirúrgicos abiertos con pielotomías, para la identificación y la eliminación de acrecencias fúngicas del sistema colector renal (Bhattacharya y col., 1982; Leiter y col., 1982).

El absceso fúngico, la celulitis o la infección difusa del parénquima requieren la aplicación de drenaje quirúrgico, debridamiento y eliminación del órgano infectado. La intervención quirúrgica se debe realizar junto con la terapéutica antifúngica sistémica (Sheynkin y Wise, 1995; Wise y col., 1999).

Infección por *Torulopsis glabrata*

Torulopsis glabrata* es similar a las especies de Candida en morfología, características de desarrollo, manifestaciones clínicas y respuesta a la terapéutica antifúngica**. *T. glabrata* no desarrolla seudohifas y difiere ligeramente en morfología y metabolismo. **Por estas razones se han propuesto una clasificación taxonómica y un nombre diferentes, *Candida glabrata (McGinnis y col., 1984).

Epidemiología y factores predisponentes

Torulopsis se encuentra como saprófito en la cavidad oral, el tracto alimentario, el árbol respiratorio y colonizaciones urinarias asintomáticas (Frye y col, 1988). Se ha asociado diabetes mellitus, antibioticoterapia, cirugía y uropatías obstructivas con infecciones renales y vesicales por *T. glabrata* (Kauffman y Tan, 1974; Frye y col., 1988). *Torulopsis* ha causado fungemia y muerte en pacientes debilitados (Komshian y col., 1989). En un estudio multicéntrico de centros terciarios sobre 427 pacientes con fungemia se observó que *T. glabrata* ha emergido como infección hospitalaria importante asociada con frecuencia con terapéutica antifúngica previa (Nguyen y col, 1996). Los factores de riesgo de funguria por *T. glabrata* incluyen la antibioticoterapia previa (en particular con fluconazol y quinolonas), sexo femenino, diabetes mellitus e internación en unidades de terapia intensiva (Harris y col., 1999).

Diagnóstico

El examen microscópico de la orina puede revelar elementos levaduriformes con yemas y sin micelio. Los recuentos de colonias urinarias pueden variar entre 1.000 y más de 100.000/mL. El diagnóstico se confirma mediante la identificación del hongo en medio de cultivo de Sabouraud. Ningún estudio serológico es indicativo de la infección invasiva. Los estudios radiológicos pueden demostrar enfermedad preexistente, por ejemplo pielonefritis crónica (bacteriana), cálculos, uropatía obstructiva o acumulaciones perinéfricas.

Manifestaciones genitourinarias y tratamiento

La cistitis por *T. glabrata* puede causar síntomas miccionales, piuria y hematuria (Frye y col., 1988). El uso de lavados vesicales con anfotericina B (15-30 mg/día) y 5-FC oral (100 mg/día) ha demostrado ser un tratamiento eficaz (Rohner y Tuliszewski, 1980; Takeuchi y Tomoyoshi, 1983; Siminovitch y Herman, 1984). Las infecciones persistentes requirieron anfotericina B sistémica (dosis total 600 a 2.000 mg). El ketoconazol ha tenido éxito limitado en el tratamiento de infecciones de las vías urinarias por *T. glabrata* (Graybill y col., 1983). Se han informado abscesos prostáticos y fungemia por *C. glabrata* en un diabético insulinodependiente de 68 años con esclerosis múltiple que requería drenaje por catéter por funda de látex. La infección se resolvió mediante resección transuretral del absceso y anfotericina B IV (dosis total, 500 mg) (Haas y col., 1998).

Se ha informado orquiepididimitis en un diabético de edad avanzada que desarrolló funguria y fungemia por *T. glabrata*. La infección del paciente respondió al drenaje quirúrgico del absceso escrotal y a anfotericina B sistémica (dosis no citada). Las tinciones de Gram, de ácido peryódico-Schiff (PAS) y Grocott confirmaron la presencia de *T. glabrata* en el fluido purulento (Sheaff y col., 1995).

Se desarrolló un absceso pelviano y fungemia por *T. glabrata* en una mujer de 43 años tras una histerectomía y salpingo-ooforectomía derecha debido a carcinoma cervical. La paciente respondió al drenaje percutáneo del absceso y anfotericina B IV (dosis total, 825 mg) (Wiesenfeld y col., 1994). La infección perivesical y la formación del absceso causados por *T. glabrata* respondieron al drenaje quirúrgico y fluconazol IV (200 mg/día durante 10 días) (Sheynkin y Wise, 1995).

La infección de las vías superiores producen dolor de flanco, fiebre y leucocitosis (Frye y col., 1988). Se debe corregir la uropatía obstructiva para controlar la infección (Wise, 1984; Bell y col., 1993). Se recomienda la terapéutica sistémica, dado que la infección renal presenta una elevada tasa de mortalidad (Kauffman y Tan, 1974). Se han asociado microabscesos renales con septicemia por *T. glabrata* (Minkowitz y col., 1963).

Se ha asociado *Torulopsis* con abscesos perirrenales tratados con éxito mediante drenaje quirúrgico con anfotericina B sistémica o sin ella (rango de dosis, 590-2.000 mg) (Khauli y col., 1983; Thompson y Brock, 1983; High y Quagliarello, 1992). Se lograron resultados exitosos con aspiración percutánea y fluconazol (400 mg de dosis de carga, seguidos de 100 mg/día durante 8 semanas en una paciente; 200 mg/7 días en otra paciente) (High and Quagliarello, 1992; Kremery y col., 1994).

Aspergilosis

En 1842 se describió la primera infección pulmonar humana causada por especies de *Aspergillus*. Se informó aspergilosis renal en 1891 (Denning, 1998). Hacia mediados del siglo XX se reconoció a la aspergilosis como causal de diversas patologías pulmonares, entre las que incluían asma, alveolitis alérgica y aspergilomas cavitarios. Los principales focos extrapulmonares de infección aspergilar han causado enfermedad cutánea, nasoorbital y genitourinaria (Flechner y McAninch, 1981; Cross, 1987; Rippon, 1988, pág. 618).

Epidemiología y factores predisponentes

Existen más de 900 especies de *Aspergillus*; se han identificado menos de 20 como hongos etiológicos de enfermedades humanas. Los hongos infectantes más comunes, en orden descendiente de frecuencia, son *Aspergillus fumigatus, Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger*. Los aspergilos están presentes en el ambiente y se encuentran en todo el mundo en suelo, vegetación en proceso de descomposición, pinturas, agentes químicos, frascos de medicamentos, refrigeradores y excreciones de aves. Se han atribuido brotes de la enfermedad a sistemas de aire acondicionado, ambientes quirúrgicos,

fluidos de diálisis y polvo de construcción contaminados. La contaminación del medio hospitalario ha sido causa de endocarditis, meningitis y osteomielitis hospitalaria.

La aspergilosis diseminada sigue a las especies de *Candida* y *Torulopsis* como hongos oportunistas que afectan a los pacientes debilitados por enfermedades malignas, diabetes mellitus e inmunosupresión. Los receptores de trasplantes renales que reciben terapéutica con esteroides presentan mayor situación de riesgo de infección aspergilar invasiva (Gallis y col., 1975; Gustafson y col., 1983). Se observó aspergilosis en una paciente con SIDA (Asnis y col., 1988) y abuso de drogas IV (Halpern y col., 1992). Se informó aspergilosis fatal en un receptor de médula ósea que fumaba marihuana (Hamadeh y col., 1988). Se observaron infecciones cutáneas primarias causadas por aspergilos en sitios de catéter IV Hickman (Allo y col., 1987; Lucas y col., 1999).

Infección renal

Young y col., (1970) analizaron autopsias de 98 pacientes con aspergilosis. En la mayoría de los pacientes, el diagnóstico subyacente principal fue leucemia o linfoma. Se observaron infecciones por aspergilos en las vías pulmonares de 92 pacientes (94%), el tracto gastrointestinal en 21 (23%), el encéfalo en 19 (21%), el hígado en 12 (13%) y el riñón en 12 (13%). Hubo compromiso testicular y suprarrenal en un paciente en cada caso. Los riñones infectados mostraron múltiples pequeños abscesos focales, oclusiones vasculares por hongos y múltiples infartos renales. Un riñón mostró necrosis papilar secundaria a la oclusión vascular. Un análisis retrospectivo de estos pacientes indicó que ninguno presentaba manifestaciones clínicas de enfermedad renal. Se observaron hematuria y piuria, pero no se podían correlacionar con infección aspergilar renal. En esta serie, seis estudios pielográficos intravenosos no mostraron anomalías.

La aspergilosis renal se puede presentar con dolor de flanco, sensibilidad renal y fiebre. Los estudios radiológicos muestran defectos de llenado unilaterales o bilaterales dentro del sistema colector (fig. 22-9). Se ha asociado infección aspergilar renal primaria y uropatía obstructiva con diabetes o abuso de drogas IV (Melchior y col., 1972; Warshawsky y col., 1975 Flechner y McAninch, 1981; Godec y col., 1989). Se produjo micetoma aspergilar de la pelvis renal en un paciente por demás sano, con obstrucción de la unión pieloureteral (Eisenberg y col., 1977).

Se han desarrollado aspergilomas renales o seudotumores en pacientes con SIDA (Halpern y col., 1992; Piketty y col., 1993; Viale, 1995; Martínez-Jabaloyas y col., 1995). En la TC se distingue una masa renal no homogénea y se identifican elementos fúngicos en el aspirado renal. A menudo es necesaria la nefrectomía, pues el drenaje percutáneo solo puede no controlar la infección (Martínez-Jabaloyas y col., 1995). Se recomienda anfotericina B IV (1,5 g en tres semanas) e itroconazol oral (200 mg dos veces por día durante 2 meses), junto con el tratamiento quirúrgico (Viale y col., 1995).



Fig. 22-9. Nefrostografía que demuestra un bezoar por *Aspergillum*. (Según Irby PB, Stoller ML, McAninch JW: Fungal bezoars of the upper urinary tract. J Urol 1990; 143:447. Copyright Williams & Wilkins.)

Infección prostática

Se ha informado infección aspergilar prostática en cuatro pacientes (Abbas y col., 1995). Todos los pacientes se presentaron con signos y síntomas de obstrucción del flujo de salida vesical. Entre las condiciones médicas predisponentes se incluyen uso prolongado de antibióticos, diabetes mellitus, carcinoma de colon metastático, uso crónico de esteroides y catéter vesical colocado. Tres pacientes presentaron buenos resultados con la cirugía sola (resección transuretral y prostatectomía a cielo abierto); el cuarto paciente mejoró tras una resección transuretral de la próstata y 3 meses de anfotericina B sistémica (dosis total, 2 g). Un paciente con SIDA desarrolló prostatitis por *A. fumigatus*. Se administraron fluconazol oral (200 mg dos veces al día), 5-FC (1 g cuatro veces al día), anfotericina B IV, 0,5 mg/kg (dosis total, 240 mg) y complejo lipídico de anfotericina B (5.000 mg); no obstante, el paciente desarrolló orquiepididimitis bilateral. El paciente fue sometido a orquiectomía y tratamiento con itroconazol (600 mg/día durante 5 semanas), con los cuales se controlaron los síntomas de las vías urinarias bajas (Hood y col., 1998).

Diagnóstico

Se puede establecer la infección aspergilar a través de la identificación (mediante tinciones de metenamina-plata o PAS) del hongo en la orina o en tejido extraído del órgano infectado. Las especies de *Aspergillus* difieren de las especies de *Mucor*, que tienen hifas ramificadas, no tabicadas y más anchas. El tejido o el material excretado se pueden cultivar en medio de Sabouraud o caldo infu-

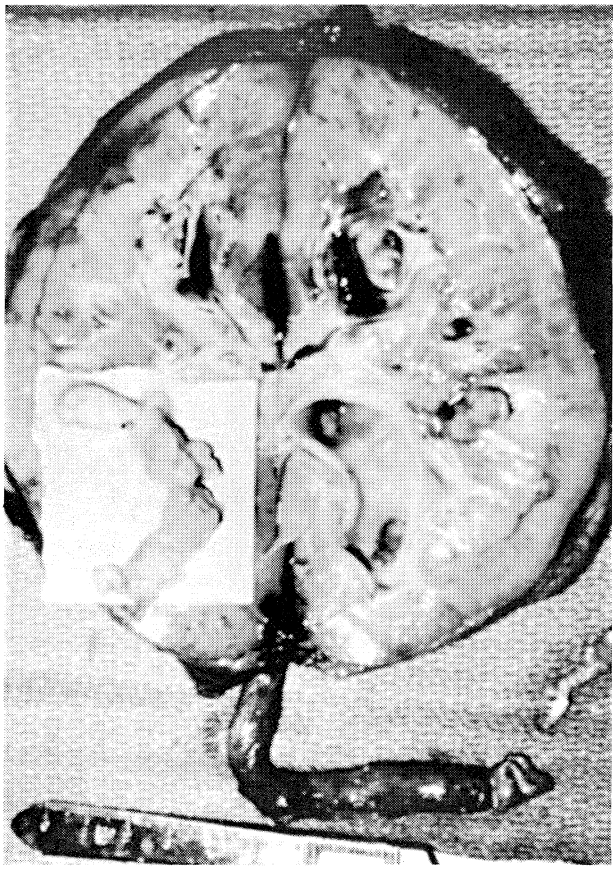


Fig. 22-10. Muestra macroscópica de riñón con bezoar por *Aspergillum* en el sistema colector. No hay compromiso del parénquima renal. (Según Irby PB, Stoller ML, McAninch JW: Fungal bezoars of the upper urinary tract. J Urol 1990; 143:447. Copyright Williams & Wilkins.)

sión de cerebro enriquecido (Cross, 1987). Se puede documentar la infección mediante el cultivo o la biopsia de otras lesiones, por ejemplo en piel. A menudo, los hemocultivos son negativos. Los estudios serológicos por inmunodifusión o por radioinmunoensayo pueden ser útiles para determinar el diagnóstico (de Repentigny y Reiss, 1984; Rippon, 1988, pág. 642). El uso de amplificación por PCR provee un método más sensible para detectar *Aspergillus* en sangre y orina (Reddy y col., 1993).

Tratamiento

La terapéutica combinada de 5-FC (8 g/día durante 2 meses) y anfotericina B (dosis total >1,3 g) ha sido eficaz en infecciones pulmonares persistentes (Codish y col., 1979). Los imidazoles han tenido efecto antagonista cuando se usan con anfotericina B, mientras que la combinación de rifampicina con anfotericina B ha sido eficaz en el tratamiento de infecciones aspergilares (Rippon, 1988, pág. 637). Los estudios clínicos sugieren que itroconazol puede ser un agente eficaz para el tratamiento de infecciones aspergilares (Graybill, 1988). En una revisión de 11 pacientes con aspergilosis que implicaban 15 riñones, se trataron 8 pacientes con anfotericina B sis-

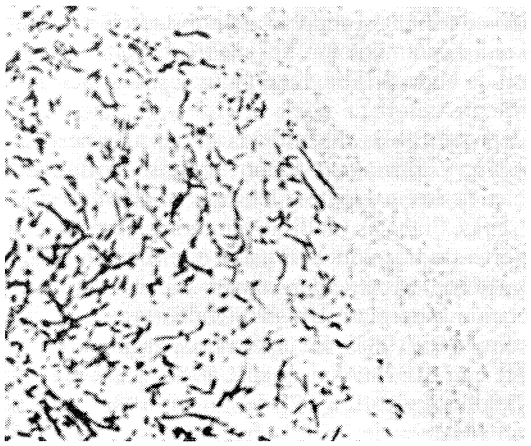


Fig. 22-11. Microfotografía de micelio de *Aspergillum* limitado al sistema colector. Se señala el parénquima renal no comprometido. Tinción de hematoxilina-eosina con plata. (Según Irby PB, Stoller ML, McAninch JW: Fungal bezoars of the upper urinary tract. J Urol 1990; 143:447. Copyright Williams & Wilkins.)

témico (rango de dosis, 110 a 1.500 mg); 6 de ellos requirieron tutor ureteral, pielotomía a cielo abierto o nefrostomía con lavados de anfotericina. Con posterioridad, tres pacientes requirieron nefrectomía (Bibler y Gianis, 1987). Irby y col., (1990) trataron tres pacientes con bezoar renal bilateral por aspergilos (figs. 22-10 y 22-11). Los procedimientos urológicos incluyen catéteres retrógrados, lavado ureteroscópico, nefrostomías percutáneas o pielotomía abierta. Se administró anfotericina B intravenosa y se realizaron lavados renales. Se indicó 5-FC en un paciente, y rifampicina en dos. En un paciente se utilizó con éxito itraconazol. Dos pacientes requirieron por último nefrectomía para resolver la infección persistente. La figura 22-12 muestra un algoritmo que describe un plan terapéutico para la infección aspergilar renal.

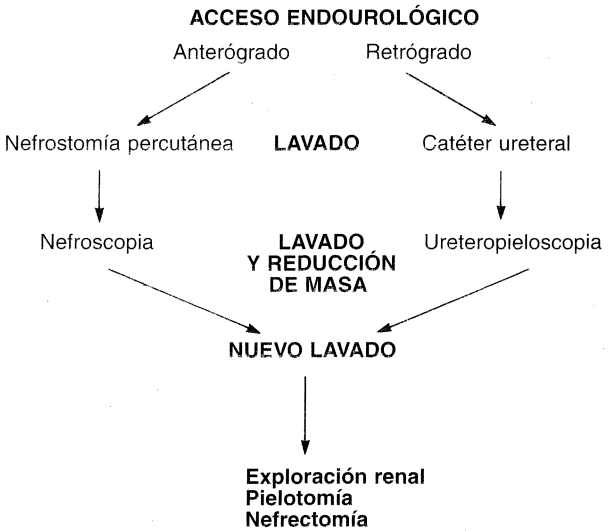


Fig. 22-12. Algoritmo para el manejo quirúrgico de bezoares fúngicos de las vías superiores. (Según Irby PB, Stoller ML, McAninch JW: Fungal bezoars of the upper urinary tract. J Urol 1990; 143:447. Copyright Williams & Wilkins.)

Criptococosis

La infección genitourinaria criptococócica es causada por un hongo específico: *Crypcococcus neoformans*. La infección criptococócica también se denomina torulosis (Rippon, 1988, p. 582). Esta nomenclatura puede llevar a confusión con un hongo diferente, *T. glabrata* (también denominado *C. glabrata*).

Epidemiología y factores predisponentes

C. neoformans desarrolla bien en cualquier ambiente habitado por aves (en particular palomas). Se encuentran abundantes desarrollos fúngicos en áticos viejos, edificios y altillos de graneros. Después de la inhalación, el hongo puede causar infección pulmonar asintomática o desarrollar una virulenta infección respiratoria que simula la neumonía bacteriana severa, tuberculosis, enfermedad maligna u otras infecciones fúngicas. A menudo, la infección pulmonar puede ser autolimitante, con calcificaciones y granulomas pulmonares residuales. El compromiso del sistema inmune del paciente aumenta la vulnerabilidad para la infección diseminada. En un estudio de 99 pacientes inmunocomprometidos por fungemia, *C. neoformans* era responsable del 22% de los hemocultivos positivos (*C. albicans*, 48%; otras especies de *Candida* y hongos, 30%) (Perduca y col., 1995). Los pacientes con SIDA presentan mayor situación de riesgo de desarrollar infección criptococócica diseminada (Kovacs y col., 1985; Scully y col., 1987; Chuck y Sande, 1989). El SNC es el principal blanco de diseminación hematógena con posterior meningitis, meningoencefalitis o criptococoma.

Diagnóstico

Se pueden detectar criptococos en orina, líquido cefalorraquídeo u otros fluidos infectados, mediante el medio de agar glucosa de Sabouraud. El examen directo de los fluidos infectados por tinción con tinta china puede mostrar levaduras gemantes encapsuladas (Rippon, 1988, pág. 601). Es posible detectar *C. neoformans* en tejido mediante las tinciones de PAS o metenamina plata. Se han utilizado pruebas de aglutinación de látex en la evaluación de antígeno criptococócico en líquido cefalorraquídeo o suero (Jaye y col., 1998). También se ha hallado antígeno criptococócico en orina de pacientes con SIDA (Chapin-Robertson y col., 1993).

Infección suprarrenal

Se informó insuficiencia suprarrenal secundaria a la infección criptococócica en un aficionado a las aves de 72 años (Shah y col., 1986). La biopsia suprarrenal mostró extensa necrosis caseosa, el paciente desarrolló infección del SNC y falleció a pesar de la terapéutica antifúngica.

Infección renal

En la época previa al SIDA, de las autopsias de 39 pacientes con infección criptococócica diseminada, 20 (51%) tenía compromiso renal, de los cuales 6 de los 23 pacientes de sexo masculino (26%) tenía infección prostática (Salyer y Salyer, 1973). Los hallazgos renales demostraron abscesos focales confinados sobre todo a la corteza; también se pudieron detectar criptococos en el glomérulo. Se obtuvieron urocultivos en 15 pacientes; solo el 6% (40%) presentaron hongos. Se informó pielonefritis criptococócica en cuatro pacientes, tres de los cuales recibieron terapéutica a largo plazo con salicilatos o esteroides; el cuarto paciente padeció linfoma (Randall y col., 1968). Todos los pacientes tuvieron hematuria, piuria y proteinuria antes de las manifestaciones de infección del SNC. Se detectaron criptococos en los riñones de todos los pacientes por biopsia renal o autopsia. El único paciente sobreviviente recibió anfotericina B (>1) durante 38 días. Se desarrolló pielonefritis criptococócica en un paciente con trasplante renal. A pesar de la terapéutica intensiva con anfotericina B (0,51 g) y 5-FC (112,5 g), el paciente falleció. La autopsia demostró criptococos renales (Hellman y col., 1981).

Infección prostática

Las lesiones prostáticas por criptococos varían desde pequeños cambios inflamatorios crónicos hasta grandes granulomas con casificación (Salyer y Salyer, 1973). Antes de la época del SIDA era poco frecuente el diagnóstico clínico de infección criptococócica prostática. En una revisión de 12 casos de criptococosis prostática no se observaron síntomas urinarios en 8 pacientes, mientras que 4 presentaron retención urinaria. Se trataron 5 pacientes con anfotericina B (dosis total, 1.120 mg a 3.400 mg) y un paciente recibió 5-FC (dosis total, 116 g). Sobrevivieron 3 (50%) de los 6 pacientes tratados, mientras que no hubo sobrevivientes entre los 6 pacientes no tratados (Brock y Grieco, 1972). En 4 pacientes se estableció el diagnóstico mediante el examen de la autopsia. Se han informado casos aislados de criptococosis prostática. Un paciente con cirrosis fue sometido a resección transuretral de la próstata debido a hipertrofia prostática benigna. Se observaron cambios granulomatosos por *Cryptococcus* mediante estudios histológicos. El paciente se recuperó sin tratamiento antifúngico (Braman, 1981). La criptococosis prostática infecta pacientes con diabetes mellitus (Huyn y Reyes, 1982), linfoma (King C y col., 1990) y alcoholismo (Hinchey y Someren, 1981). El primer caso de infección criptococócica prostática relacionada con SIDA se detectó en un homosexual de 36 años con fiebre, cefaleas, molestias abdominales y dificultades de micción. El diagnóstico de meningitis criptococócica se basó en el examen del líquido cefalorraquídeo. La biopsia prostática detectó criptococos. Con un curso de 6 semanas de anfotericina B, seguido de 5-FC, se resolvió la meningitis y la infección prostática (Lief y Sarfarazi, 1986).

En los pacientes con SIDA, la próstata pasa a ser un "reservorio" de *Cryptococcus* tras el tratamiento de meningitis criptococócica (Larsen y col., 1989). Después de 6 semanas de anfotericina B y 5-FC sistémicos para la meningitis criptococócica, 9 (22%) de los 41 pacientes con SIDA desarrollaron urocultivos positivos (4

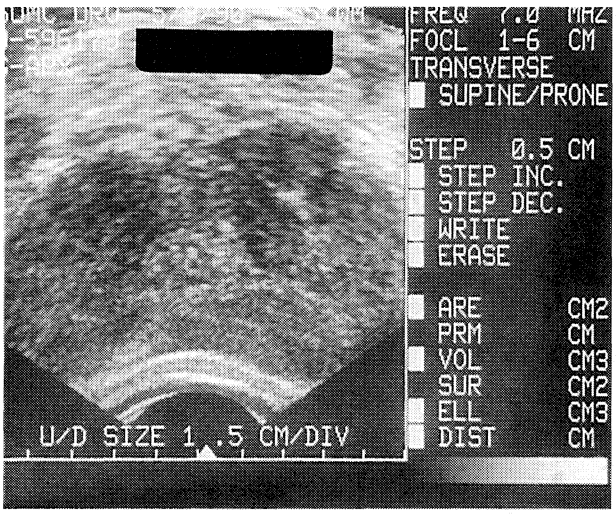


Fig. 22-13. Ecografía transrectal que muestra los hallazgos de próstata con criptococosis. (Reimpreso de Urology, 39, Adams JR Jr, Mata JA, Culkin DJ, Fowler M, Venable DD, Acquired immunodeficiency syndrome manifesting as prostate nodule secondary to cryptococcal infection, págs. 289-291, Copyright © 1992, con autorización de Elsevier Science.)

tenían secreciones prostáticas positivas) para *C. neoformans*. No se logró erradicar la infección con dosis adicionales de anfotericina B; pero se tuvo éxito con fluconazol en 4 de 6 pacientes. En otro estudio de 14 pacientes con infección prostática por criptococos, 7 respondieron tras una mediana de 4 semanas (rango 1-27 semanas) de tratamiento con fluconazol. Los otros 7 pacientes continuaron eliminando criptococos por la orina (2 pacientes desarrollaron meningitis recurrente). Los autores recomendaron la administración de fluconazol en dosis del nivel de 200 a 600 mg/día (Bozzette y col., 1991). Un informe destaca el "resurgimiento" de *C. neoformans* en la orina a pesar de la administración de 400 mg/día de fluconazol (Bailly y col., 1991). Se informó un absceso por *C. neoformans* en un paciente de 28 años con SIDA. Se estableció el diagnóstico mediante el análisis por TC y la posterior aspiración transperineal. El tratamiento con fluconazol (400 mg/día) y anfotericina B (40 mg/día) fue ineficaz. Se descartó el drenaje transuretral y luego el paciente sucumbió a la infección diseminada (Mamo y col., 1992). La criptococosis prostática puede simular un adenocarcinoma. Un paciente de 55 años con SIDA se presentó con nódulos prostáticos que sugieren un carcinoma prostático. Los estudios ecográficos describen lesiones hipoecoicas en la zona periférica de la próstata (fig. 22-13). La biopsia confirmó la presencia de *Cryptococcus* (fig. 22-14) (Adams y col., 1992).

La infección criptococócica de la próstata requiere tratamiento sistémico. El fármaco de elección es fluconazol; sin embargo, aún resta definir la dosificación y la longitud del tratamiento.

Infección genital

Se han informado manifestaciones poco habituales de infección criptococócica genital. Un paciente de edad avanzada tratado con esteroides por policondritis crónica desarrolló una orquiepididimitis criptococócica aislada, que se diagnosticó mediante aspiración con aguja fina. El tratamiento consistió en orquiepididimectomía y tratamiento antifúngico sistémico (anfotericina B, ketoconazol y 5-FC) (James y Lomax-Smith, 1991). **Se observó infección criptococócica peniana en pacientes sin SIDA** (Perfect y Seaworth, 1985) **y con SIDA** (Vapnek y McAninch, 1990). **Las lesiones varían entre úlcera de glande y grandes lesiones exofíticas que simulan un tumor o molusco contagioso** (Concus y col., 1988). La extirpación y el tratamiento sistémico con anfotericina B (1 g) y 5-FC (100 mg/kg de peso corporal durante 6 semanas) han tenido éxito en el control de la infección.

Ficomicosis (mucormicosis, zigomicosis)

La clase taxonómica Zygomycetes contiene la familia Mucoraceae, con los géneros *Rhizopus, Rhizomucor, Mucor* y *Absidia*. Cada género incluye especies que pueden causar enfermedad en humanos (Rippon, 1988, pág. 681). Estos hongos tienen distribución universal y se encuentran en cantidad en el suelo y en animales salvajes y domésticos. La enfermedad en humanos puede causar infecciones rinocerebrales que afectan los senos, la faringe, las meninges y el encéfalo. Se ha asociado la infección pulmonar con patologías malignas hematológicas, mientras que se ha detectado infección gastrointestinal en niños desnutridos (Scully y col., 1988).

Se ha informado compromiso renal con enfermedad diseminada asociada y sin ella (Prout y Goddard, 1960; Langston y col., 1973; Low y col., 1974; Dansky y col., 1978; Sane y Deshmukh, 1988; Davila y col., 1991; Santos y col., 1994). La zigomicosis renal (mucormicosis) puede causar enfermedad aguda con signos de sepsis (es decir, fiebre, escalofríos, taquicardia y disminución del volumen de la micción) que se suele asociar con uropatía obstructiva inducida por el hongo e infección renal (figs. 22-15 y 22-16). En pacientes con SIDA se ha desarrollado extenso compromiso renal con seudotumor (Vesa,

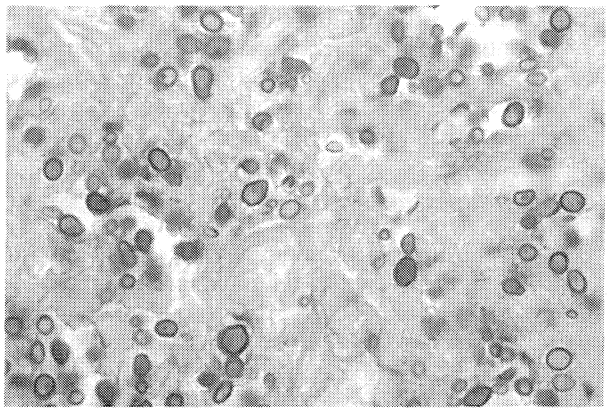


Fig. 22-14. Microfotografía que muestra criptococos en la próstata. Aumento original, × 900. (Reimpreso de Urology, 39, Adams JR Jr, Mata JA, Culkin DJ, Fowler M, Venable DD, Acquired immunodeficiency syndrome manifesting as prostate nodule secondary to cryptococcal infection, págs. 289-291, Copyright © 1992, con autorización de Elsevier Science.)

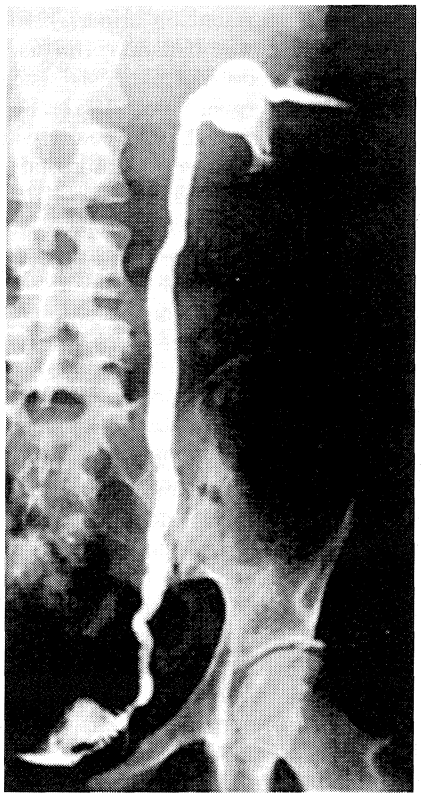


Fig. 22-15. La inyección de material de contraste del catéter de nefrostomía percutánea muestra defectos de llenado no opacos en la pelvis renal y el uréter inferior causados por mucormicosis. (Según Scully RE, Mark EJ, MvNeely BU: Case records of the Massachusetts General Hospital: Weekly clinicopathological exercise. N Engl J Med 1988;319:631. Copyright 1988 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)

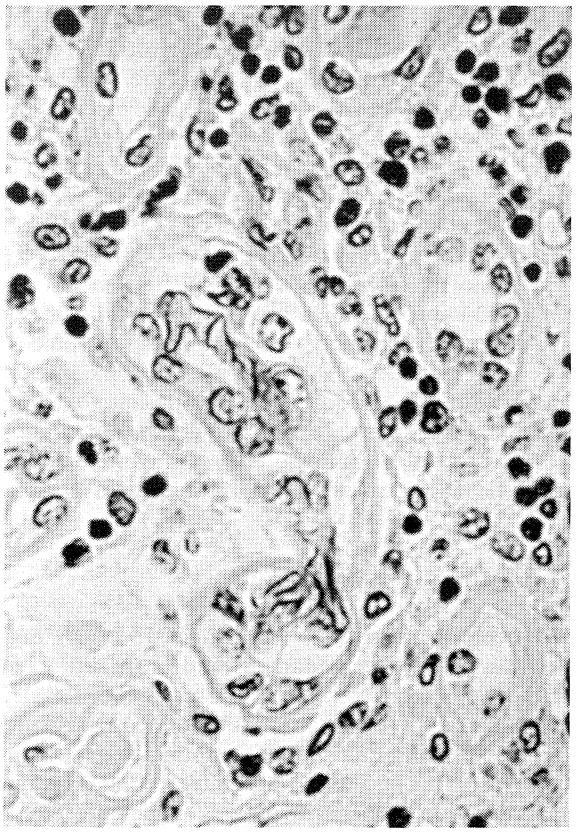


Fig. 22-16. Túbulo de la médula renal que contiene hifas de hongos (mucormicosis). Reducido del aumento ×360. (Según Scully RE, Mark EJ, McNeely BU: Case records of the Massachusetts General Hospital: Weekly clinicopathological exercise. N Engl J Med 1988;319:638. Copyright 1988 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)

1992; Carvalhal y col., 1997). Se desarrolló mucormicosis en el injerto de un paciente con trasplante renal (Mitwalli y col., 1994).

Los pacientes que requieren hemodiálisis y reciben deferoxamina presentan mayor situación de riesgo de desarrollo de mucormicosis diseminada (Boelaert y col., 1989; Boelaert, 1994). La mucormicosis renal no tratada tiene una tasa de mortalidad superior al 90% (Davila y col., 1991). El tratamiento con nefrectomía y anfotericina B obtiene resultados de supervivencia del 76%. Se ha informado el manejo médico de la infección renal con complejo lipídico de anfotericina B y factor estimulante de colonias de granulocitos (Weng y col., 1998).

Se han observado infección cutánea y abscesos inguinales en pacientes con trasplante renal. La inmunosupresión puede predisponer al paciente a la zigomicosis diseminada, que puede comprometer los órganos pelvianos abdominales. Los abscesos inguinales por mucormicosis en un paciente con trasplante renal se trataron con éxito mediante drenaje y anfotericina B y ketoconazol sistémicos (Rippon, 1998, pág. 694). Se informó un caso aislado de infección cutánea de la vulva en una paciente diabética que respondió al debridamiento quirúrgico solo (Scott y col., 1985). La mucormicosis peniana causó extensa infección pelviana y rectal en un diabético de 27 años. La administración sistémica de anfotericina B (2.195 g) y el debridamiento quirúrgico no pudieron detener la progresión de la infección y la muerte (Williams y col., 1995).

PRINCIPALES INFECCIONES FÚNGICAS

Blastomicosis

Epidemiología y factores predisponentes

El hongo *Blastomyces dermatitidis* es endémico en las cuencas de los ríos Ohio, Missouri y Mississippi; también se lo encuentra en la región de los Grandes Lagos y en Canadá, por lo que la enfermedad que causa se denomina blastomicosis norteamericana. Se han informado casos en África, el Oriente Medio y Asia (Rippon, 1988, pág. 474). Otro hongo, *Paracoccidioides brasiliensis*, causa blastomicosis sudamericana.

No se ha definido con exactitud el hábitat natural y ecológico de *B. dermatitidis*; sin embargo, el hongo tiene predilección por suelos húmedos con alto contenido orgánico (Rippon, 1988, pág. 476). Uno de los brotes de blastomicosis tuvo lugar en una escuela en la cual los alumnos habían visitado un lago con castores (Klein y col., 1986).

Tras la inhalación de los conidios fúngicos (esporas germinativas) se puede desarrollar una infección pulmonar que suele ser subclínica y autolimitante. A menudo la infección permanece latente, pero se puede diseminar por vías hematógena o linfática hasta sitios extrapulmonares, por ejemplo, piel, huesos y aparato genitourinario. Se han producido lesiones cutáneas aisladas después de accidentes de laboratorio o mordedura de animales infectados, en particular cánidos (Dismukes, 1986).

La blastomicosis ha aumentado su frecuencia en pacientes inmunocomprometidos. Entre las condiciones patológicas predisponentes se cuentan el uso crónico de corticosteroides, enfermedades malignas hematológicas, tumores sólidos que requieren terapéutica citotóxica o de radiación, receptores de trasplantes de órganos sólidos o médula ósea, estado inmune HIV positivo, enfermedad renal o hepática de fase terminal y embarazo (Pappas y col., 1993).

Manifestaciones genitourinarias

Hay compromiso genitourinario en 15 a 30% de los pacientes con enfermedad sistémica (Malin y col., 1969; Eickenberg y col., 1975; Inoshita y col., 1983). En un estudio de 51 pacientes con blastomicosis sistémica, 11 pacientes (22%) mostraron compromiso genitourinario. De estos 11 pacientes hubo infección de epidídimo izquierdo o derecho en 10 (91%); hubo infección de próstata en 8 (73%) y lesión de riñón, testículo y prepucio en 1 (9%) (Eickenberg y col., 1975). **La prostatitis y la epididimitis son manifestaciones urológicas con hallazgos clínicos que sugieren una infección o absceso bacteriano** (Seo y col., 1997). Se ha observado infección suprarrenal con enfermedad de Addison en la blastomicosis sistémica (Abernathy y Melby, 1962). Se puede detectar el compromiso suprarrenal mediante aspiración con aguja fina (Rimondi y col., 1995).

Los pacientes con blastomicosis genitourinaria pueden desarrollar induración del epidídimo o síntomas prostáticos (p. ej., polaquiuria, dificultad en el inicio de la micción, nicturia e incluso retención urinaria). El paciente puede presentar aumento de tamaño o fluctuación de la próstata. Se ha informado blastomicosis sistémica con abscesos prostáticos (Bergner y col., 1981). Se ha documentado transmisión conyugal, en la cual el varón desarrolló infección por *Blastomyces* de la próstata y el epidídimo, y la mujer desarrolló infección por *Blastomyces* en el endometrio y las trompas de Falopio (Craig y col., 1970). Se informó blastomicosis en cuatro pacientes mujeres que desarrollaron abscesos tuboováricos causados por infección pulmonar no diagnosticada o por transmisión conyugal (Mouzin y Beilke, 1996).

Diagnóstico

Los cambios radiológicos del tórax y el desarrollo de una prueba cutánea positiva para *Blastomyces* son indicios de la infección. Se puede documentar la infección genitourinaria al detectar el hongo en orina, semen o tejidos. La detección de antígeno A de *Blastomyces* por inmunodifusión facilitó el diagnóstico de infección de la próstata y el epidídimo por *Blastomyces* (Seo y col., 1997). Los estudios serológicos que utilizan fijación del complemento, inmunodifusión, radioinmunoensayo o ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima son auxiliares de laboratorio (Rippon, 1988, pág. 497; Areno y col., 1997). **Las tinciones fúngicas permiten identificar los elementos levaduriformes de "cuello grueso" de *Blastomyces* en el tejido infectado** (fig. 22-17). Se han observado reacciones inflamatorias y granulomatosas en el tejido prostático extraído con el fin de aliviar la uropatía obstructiva (Inoshita y col., 1983).

Tratamiento

La blastomicosis genitourinaria es una manifestación de enfermedad diseminada que requiere anfotericina B sistémica en dosis que varían entre 1 y 3 g (Eickenberg y col., 1975; Inoshita y col., 1983). Se curó la prostatitis secundaria a la blastomicosis con 2 g (dosis

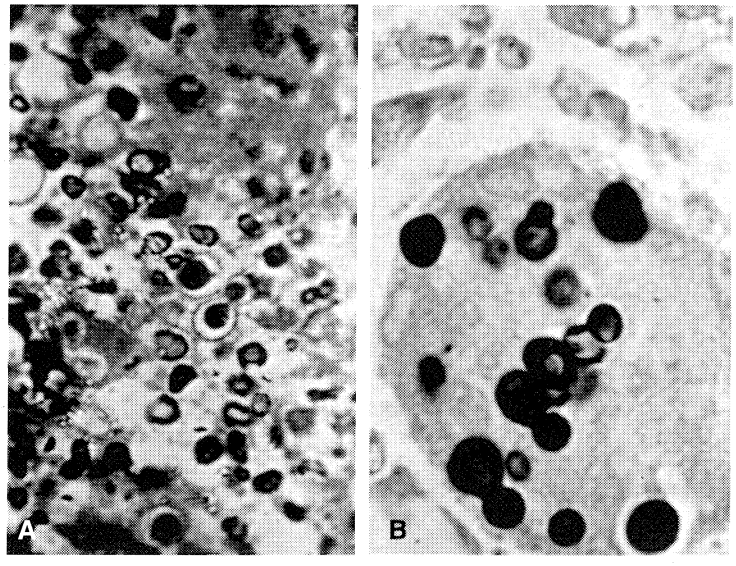


Fig. 22-17. Blastomicosis. **A.** Células levaduriformes femantes. El citoplasma se retrae del lateral de la pared incolora, pero distingue que es multinucleado. Tinción con hematoxilina-eosina; aumento original, ×440. **B.** Numerosas células levaduriformes, algunas gemantes, en una célula gigante. Nótense los brotes de base ancha. Tinción de metenamina plata de Gomori; aumento original ×440. (**A** y **B**, según Rippon JW: Medical Mycology, 3ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1988, pág. 492.)

total) de anfotericina B sistémica (Bissada y col., 1977). Se ha recomendado la terapéutica crónica con el agente imidazólico ketoconazol en pacientes con formas no meníngeas leves a moderadas de blastomicosis (Dismukes, 1986). Ketoconazol (400 mg/día) ha sido eficaz para el tratamiento de blastomicosis de epidídimo y próstata (Inoshita y col., 1983; Seo y col., 1997). Un paciente con infección de epidídimo, pulmón y piel secundaria a blastomicosis se trató con éxito mediante orquiectomía inguinal y ketoconazol a largo plazo (200 mg/día durante 1 año) (Short y col., 1983). El agente triazólico itraconazol (200 mg dos veces por día durante 6 meses) ha sido efectivo para el tratamiento de pacientes con infección pulmonar que no toleran anfotericina B (Ralph y col., 1999) o no responden a ketoconazol oral (Bradsher, 1992). No hay datos que documenten los efectos de los triazoles para el tratamiento de blastomicosis genitourinaria.

Coccidioidomicosis

Epidemiología y factores predisponentes

Coccidioides immitis es un hongo dimórfico indígena de las regiones semiáridas del oeste de los Estados Unidos, Méjico y América Central y del Sur. El hongo se desarrolla en condiciones de suelo que son inhibitorias para microorganismos competidores, a saber, alta temperatura y gran salinidad (Rippon, 1988, pág. 437). Se han producido brotes de coccidioidomicosis en grupos como por ejemplo obreros de la construcción, granjeros y arqueólogos expuestos a polvo que contiene las artroconidias (células germinativas) del hongo. Se han atribuido brotes urbanos a tormentas de polvo (Drutz, 1979). Un aumento de incidencia se adjudicó a cambios del clima, por ejemplo sequías prolongadas seguidas por lluvias intensas (Jinadu y col., 1994). Entre 1990 y 1995, en Arizona se observó un aumento del 144% de los casos informados de coccidioidomicosis que se atribuyen, en parte, a la mayor cantidad de pacientes de edad avanzada (>65 años de edad) y HIV (Coccidioidomicosis, 1996).

Patogenia

Después de la inhalación de las artroconidias se puede desarrollar una infección pulmonar asintomática y transitoria. En algunos casos se produce una infección más severa, con cambios radiológicos que indican infiltración o cavitación pulmonar. El paciente puede manifestar fiebre alta, tos, sudación nocturna o dolor pleurítico. En ocasiones se desarrolla una reacción "alérgica" a la infección, en la cual el paciente manifiesta eritema nodoso, también denominado "nudos del valle" o "fiebre del valle". La mayoría de los casos pueden desarrollar una infección respiratoria leve; se ha estimado que menos del 1% de los pacientes presentan manifestaciones extrapulmonares que afectan meninges, hueso, articulaciones, piel y tejidos blandos. Se observa infección diseminada en pacientes con incremento de la pigmentación cutánea, embarazadas y menores de 5 años o mayores de 50 años (Kuntze, 1988; Stevens, 1995). Entre los factores de riesgo se incluyen el uso de esteroides, quimioterapia, enfermedades malignas y seropositividad para HIV (Einstein y Johnson, 1993) y SIDA (Abrams y col., 1984). Los pacientes con trasplante renal que reciben terapéutica inmunosupresora y han tenido focos de infección latentes desarrollan la enfermedad diseminada (Schroter y col., 1977). Se consideraba que una prueba cutánea positiva para coccidioidina era una contraindicación para el trasplante renal (Conner y col., 1975; Galgiani, 1993); sin embargo, los pacientes con antecedentes de exposición pueden ser trasplantados con éxito si se administra terapéutica antifúngica preventiva (Hall y col., 1993). Se ha informado compromiso suprarrenal bilateral con disfunción metabólica en un varón de 43 años, por lo demás sano, que nunca estuvo en una zona endémica (Papadopoulos y col., 1996).

Manifestaciones genitourinarias

Las autopsias en pacientes con coccidioidomicosis diseminada indican compromiso renal en el 35 a 60% de los casos, de las glándulas suprarrenales en 16 a 32% y de la próstata en el 6% (Kuntze y col., 1988). El diagnóstico en vida de infección renal por coccidioides es difícil de establecer. Los hallazgos radiológicos pueden ser similares a los de tuberculosis, con "cálices apolillados", estenosis infundibular y calcificación renal (Conner y col., 1975). Se ha observado regresión de las lesiones después de la terapéutica antifúngica sistémica (Kuntze y col., 1988). Se observó coccidioiduria en 12 pacientes con coccidioidomicosis crónica; solo en 4 pacientes se demostró patología genitourinaria con granulomas y las características esférulas coccidioidales en riñón, epidídimo y próstata (Petersen y col., 1976).

La cistitis por coccidioides es una entidad médica poco frecuente. Se revisaron dos casos; un paciente presentaba fístula colovesical concomitante. Ambos pacientes tenían síntomas de micción irritativos, piuria e hidronefrosis asociada, secundaria a estrechamiento ureteral (fig. 22-18) (Kuntze y col., 1988). El tratamiento con anfotericina B sistémica (2.000 mg) y ketoconazol (200 mg/día durante 1 año) fue efectivo en un paciente, y en el otro paciente se resolvió la infección con ketoconazol (Kuntze y col., 1988).

Se revisaron once pacientes con infección prostática por coccidioides (Lawrence y col., 1999). La coccidioidomicosis prostática puede causar obstrucción del flujo vesical, próstata esponjosa o incluso induración que sugiere neoplasia (Price y col., 1982). Aunque con las secreciones prostáticas exprimidas o con la orina se pueden obtener cultivos positivos para *C. immitis,* por lo general se establece el diagnóstico mediante la identificación de esférulas fúngicas en tejido. Se ha informado la diseminación de la infección en un paciente sometido a resección transuretral de la próstata por un trastorno "benigno" (Wipf y col., 1983). **Se han hallado granulomas de *C. immitis* en próstata, vesículas seminales y ganglios linfáticos de pacientes sometidos a prostatectomía radical y linfadenectomía pelviana bilateral debido a adenocarcinoma** (Niku y col., 1998; Lawrence y col., 1999). **En un paciente, la infección por coccidioides era la causa de adherencias de la próstata al tejido**

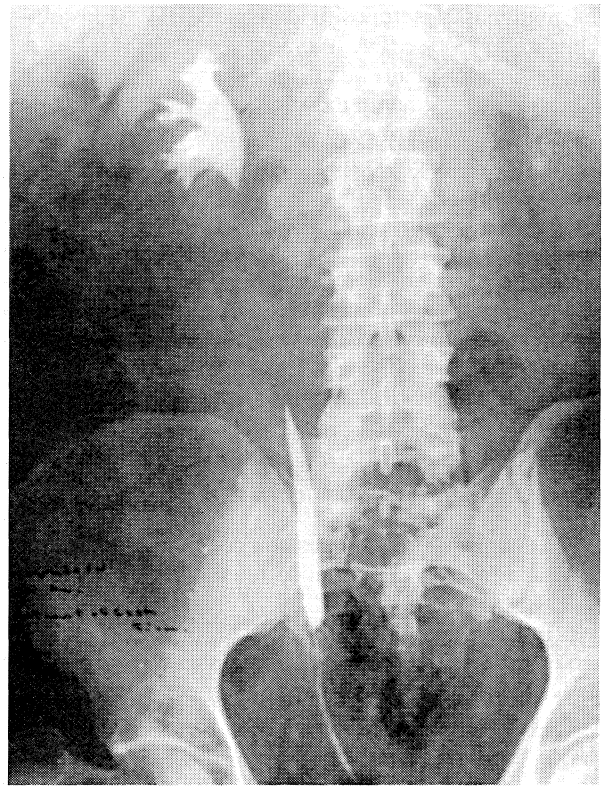


Fig. 22-18. Pielografía retrógrada que muestra un estrechamiento ureteral como consecuencia de la infección por coccidioides. (Según Kuntze JR, Herman MK, Evans SG: Genitourinary coccidioidomycosis. J Urol 1988; 140:370. Copyright Williams & Wilkins.)

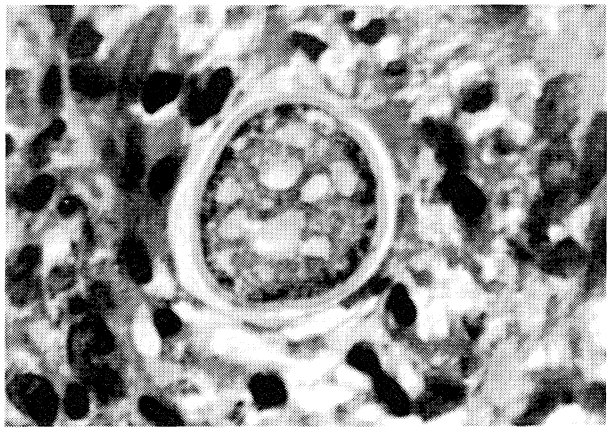


Fig. 22-19. Microfotografía que muestra una esférula madura de coccidioidomicosis con endosporas. Tinción con hematoxilina-eosina; aumento original, ×500. (Según Kuntze JR, Herman MK, Evans SG: Genitourinary coccidioidomycosis. J Urol 1988; 140: 370. Copyright Williams & Wilkins.)

circundante y de linfadenopatía palpable (Lawrence y col., 1999). En general, la infección prostática es una manifestación de enfermedad multifocal o sistémica; en consecuencia, se recomienda la terapéutica sistémica con anfotericina B IV o los imidazoles, o ambos (Sung y col., 1979). La coccidioidomicosis genitourinaria puede causar tumefacción del escroto, fístula o epididimitis indurada. Puede haber compromiso bilateral sincrónico o metacrónico. A menudo hay enfermedad prostática concomitante (Chen, 1983). Se ha informado la aparición de fístula ureterocutánea en pacientes con infección por coccidioides del epidídimo y la próstata (Gottesman, 1974). La enfermedad se estabilizó con debridamiento, orquiectomía y tratamiento con anfotericina B. Se desarrolló endometritis y salpingitis por coccidioides en una paciente que requirió quimioterapia contra enfermedad de Hodgkin. Se logró un resultado favorable mediante histerectomía total, salpingo-ooforectomía bilateral y anfotericina B sistémica (Bylund y col., 1986).

Diagnóstico

El viaje del paciente a zonas endémicas, los peligros ambientales o la supresión inmune deben alertar al urólogo sobre la posible exposición a la infección. Los estudios serológicos (fijación del complemento, inmunodifusión, aglutinación de partículas de látex, inmunoglobulina G [IgG] y anticuerpos IgM) pueden proporcionar evidencia de laboratorio en apoyo de la exposición a *C. immitis* (Rippon, 1988, pág. 464; Einstein y Johnson, 1993). Las pruebas cutáneas detectan la exposición previa al hongo, pero pueden ser negativas en la enfermedad avanzada (Stevens, 1995). Las fístulas se cultivan en medio Sabouraud para obtener los hongos. El tejido obtenido por biopsia o cirugía se tiñe con PAS o metenamina plata, que facilita la identificación de la esférula de coccidioides (fig. 22-19).

Tratamiento

La infección genitourinaria por coccidioides puede ser una manifestación de enfermedad multiorgánica; por lo tanto, se recomienda la terapéutica sistémica. El tratamiento de elección es anfotericina B (dosis total, 500 a 2.500 mg). Se puede dar un suplemento de ketoconazol (200 mg/día) durante 1 año (Rippon, 1988, pág. 452). Las lesiones aisladas, por ejemplo las infecciones de epidídimo, se pueden tratar mediante extirpación quirúrgica sola. La terapéutica depende del grado de infección. Una infección pulmonar inactiva no requiere terapéutica. La evidencia clínica o de laboratorio (títulos séricos elevados) de la infección activa o diseminada exigen un tratamiento con un agente antifúngico sistémico. El fármaco de elección para la infección diseminada es anfotericina B IV (1,0-1,5 mg/kg de peso corporal/día) durante 2 a 3 meses. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B proporcionan dosis mayores con menos toxicidad. Se recomienda anfotericina B sistémica para todos los pacientes sometidos a trasplante de órganos con exposición conocida a coccidioidomicosis (Hall y col., 1993). Se requiere tratamiento a largo plazo (6 meses) de trizaol, itraconazol (200 mg/día) o fluconazol (400 a 600 mg/día) para la infección sistémica crónica, aunque la tasa de recidivas suele ser elevada (Stevens, 1995). Puede ser necesaria la extirpación quirúrgica del contenido del escroto infectado o la próstata (Kuntze y col., 1988).

Histoplasmosis

Epidemiología y factores predisponentes

En 1905, el patólogo S.T. Darling que trabajaba en Panamá describió hallazgos pulmonares similares a los de tuberculosis, causados por el hongo *Histoplasma capsulatum* (Rippon, 1988, pág. 381). En principio se detectaron casos en los trópicos, pero luego se hallaron en las regiones del oeste medio y sur de los Estados Unidos. *H. capsulatum* desarrolla en suelo con elevado contenido de nitrógeno y enriquecido con guano de aves. Los brotes de la enfermedad aparecen en personas que trabajan en gallineros, cuevas infectadas, sobreventanas y otras zonas donde hay aves. Se ha informado incidencia elevada asociada con sitios de construcción y de talado de árboles (Drutz, 1979). En los Estados Unidos se estima que 30 a 40 millones de personas están expuestas al hongo (Rubin y col., 1959; Rippon, 1988, pág. 383).

La inhalación de las conidias fúngicas pueden causar infección pulmonar asintomática y autolimitante. El diagnóstico se logra por los cambios en las radiografías de tórax (es decir, pequeños granulomas y calcificaciones pulmonares) y pruebas cutáneas positivas para histoplasmina. Un número limitado de personas expuestas (<5%) desarrolla infección sintomática que se manifiesta por tos, fiebre y hemoptisis. Los estudios radiológicos pueden mostrar cavitación pulmonar y linfadenopatía de mediastino. A menos que se trate, la infección pulmonar más severa se hace crónica, con crecientes posibilidades de morbilidad y mortalidad. Se sabe que la enfermedad diseminada grave tiene lugar en niños y personas inmunosuprimidas. La histoplasmosis diseminada se ha transformado en una infección oportunista en pacientes con SIDA (Bonner y col., 1984; Wheat LJ y col., 1992; Wheat J, 1997).

Manifestaciones genitourinarias

El hígado, el bazo y los ganglios linfáticos son los principales sitios de histoplasmosis extrapulmonar. Sin embargo, a menudo el tracto genitourinario interviene en la infección diseminada. En autopsias de 17 pacientes con histoplasmosis generalizada, las glándulas suprarrenales estaban infectadas en 14 pacientes (82%), el riñón en 31 (18%) y la próstata en 1 (6%) (Rubin y col., 1959).

Se ha informado la aparición de enfermedad de Addison por histoplasmosis. El diagnóstico de compromiso de las glándulas suprarrenales se logra mediante TC; las suprarrenales muestran cambios de tamaño, calcificaciones, nódulos de baja atenuación o zonas de necrosis (Wilson y col., 1984; Lee J y col., 1993). Se ha utilizado biopsia de aguja guiada por TC para establecer el diagnóstico (Swartz y col., 1996). La biopsia renal de un paciente con HIV demostró la presencia de antígenos de *H. capsulatum* y complejos inmunes en el mesangio. Se mejoró la función renal con itroconazol por vía oral (Burke y col., 1997). Se desarrolló histoplasmosis diseminada en una receptora de trasplante de un riñón infectado (Wong y Allen, 1992). La histoplasmosis diseminada causó descamación de la papila en un receptor de trasplante renal,

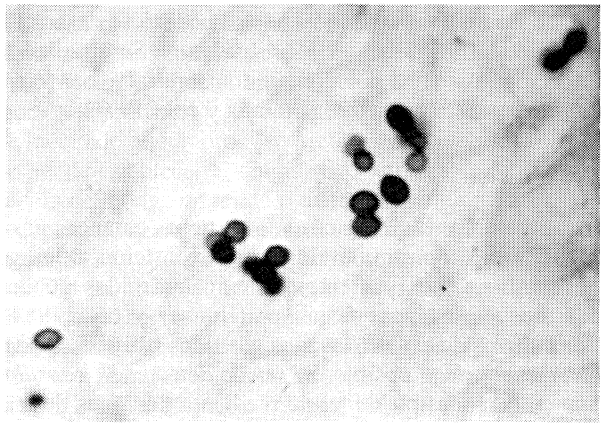


Fig. 22-20. Microfotografía de una úlcera peniana que muestra elementos levaduriformes de *Histoplasma capsulatum*. Tinción con metenamina plata; reducido del aumento ×500. (Según Wise GJ: Fungi in the genitourinary system. AUA Update Series 1984; 3:4.)

con desarrollo de uropatía obstructiva (Superdock y col., 1994). No se pudo controlar la infección mediante nefrostomía percutánea, anfotericina B de tratamiento prolongado e itroconazol, y el paciente requirió nefrectomía. **En la infección diseminada se han producido úlceras penianas superficiales.** Un informe cita un paciente diabético no insulinodependiente con infección diseminada que causó hepatoesplenomegalia y úlcera de pene (fig. 22-20). La posible exposición al hongo fue un viaje en tren a través del medio oeste de los Estados Unidos (Preminger y col., 1993). A pesar de la anfotericina B IV, el paciente murió. Se desarrolló una lesión labial aislada en una mujer cuyo esposo tenía histoplasmosis diseminada y peniana (Sills y col., 1973). La histoplasmosis diseminada crónica ha causado úlceras vaginales. El diagnóstico se establece mediante la tinción de extendidos vulvares por Papanicolaou y Giemsa; las lesiones genitales se resolvieron con 5 semanas de ketoconazol (Smith MB y col., 1997).

Se han informado lesiones cutáneas por *Histoplasmosis* después de la inoculación accidental del hongo por una aguja; estas lesiones se curan espontáneamente, a menos que el paciente esté inmunosuprimido (Cott y col., 1979).

Se ha informado histoplasmosis de epidídimo en pacientes infectados con linfadenopatía paratraqueal (Kauffman y col., 1981). En un paciente, el epidídimo se llenó de fluido espeso y purulento; en el otro paciente, fue reemplazado por una masa granulomatosa. Se estableció el diagnóstico mediante la identificación del hongo en el tejido del epidídimo. Se controló la infección mediante extirpación quirúrgica y drenaje. Se ha utilizado la identificación de *H. capsulatum* en fluido seminal para diagnosticar la infección de epidídimo (Randhawa y col., 1995).

Se detectó *H. capsulatum* en tejido prostático extirpado por resección transuretral en un hombre de 65 años con uropatía obstructiva e infiltrados pulmonares. El paciente recibió anfotericina B IV; no obstante, murió 6 meses después por causas desconocidas (Orr y col.,

1972). En un hombre de 39 años con SIDA se desarrolló un absceso prostático por *H. capsulatum*. Se erradicó la infección prostática por drenaje transuretral y con ketoconazol oral (600 mg/día) (Marans y col., 1991).

Diagnóstico

Los cambios radiológicos y las pruebas cutáneas positivas para histoplasmina indican la exposición al hongo *Histoplasma*. Los pacientes inmunosuprimidos pueden dar pruebas cutáneas negativas (Bonner y col., 1984). Los cultivos de esputo, lavados gástricos o abscesos pueden dar el hongo posible. Se puede detectar *H. capsulatum* en las muestras de tejido mediante tinciones de metenamina plata o Giemsa (Kauffman y col., 1981; Rippon, 1988, pág. 411). En la infección diseminada, los extendidos de sangre periférica pueden demostrar la presencia de levaduras gemantes dentro de los leucocitos (Henochowicz y col., 1985). Los estudios serológicos son útiles para establecer el diagnóstico y el monitoreo de la enfermedad (Rippon, 1988, pág. 410); no obstante, la respuesta de anticuerpos puede no estar presente en el paciente inmunosuprimido. La detección de antígeno de *H. capsulatum* en sangre y orina por radioinmunoensayo ha demostrado ser útil para el diagnóstico (Wheat LJ y col., 1986).

Tratamiento

La histoplasmosis diseminada requiere anfotericina B sistémica. Se han observado recidivas en pacientes que recibieron menos de 2 g de este tratamiento (Bradsher y col., 1982). No se recomiendan los imidazoles miconazol IV y ketoconazol oral como tratamiento principal en la enfermedad diseminada, pero pueden tener un papel importante en la terapéutica crónica (Hawkins y col., 1981; Dismukes y col., 1983). En ocasiones es necesario el tratamiento de mantenimiento con anfotericina B o un agente oral, por ejemplo itroconazol, para prevenir las recidivas (Wheat LJ y col., 1992; Drew, 1993). En pacientes inmunocomprometidos se recomienda el tratamiento sistémico con anfotericina B IV (dosis total, >2g), seguido de itroconazol a largo plazo (200 mg/una o dos veces por día durante 12 semanas) (Hecht y col., 1997). Puede ser necesaria la extirpación del órgano infectado, por ejemplo el epidídimo, junto con tratamiento sistémico. La evaluación de antígeno polisacárido de *Histoplasma* en suero y orina ha sido un marcador útil para determinar la respuesta al tratamiento en pacientes con SIDA y con histoplasmosis diseminada (Wheat LJ y col., 1992).

INFECCIONES FÚNGICAS RARAS Y POCO HABITUALES

En el paciente inmunocomprometido, los "contaminantes" fúngicos se pueden transformar en patógenos. Entre ellos se incluyen especies de *Fusarium, Trichosporon, Curvularia* y *Alternaria* (Vartivarian y col., 1993; Morrison y col., 1993). En las siguientes secciones se citan hongos poco habituales que causan infección del aparato genitourinario.

Feohifomicosis

La feohifomicosis es una mezcla de enfermedades clínicas causadas por una amplia variedad de hongos dematiáceos que se caracterizan por el pigmento de melanina que desarrollan en alguna fase de su ciclo vital (Rippon, 1988, pág. 297). Estos hongos pueden causar infecciones superficiales y cutáneas, pero también pueden ser invasivos en pacientes inmunosuprimidos. Las infecciones se pueden introducir en el momento de una cirugía o por otras vías invasivas, por ejemplo diálisis peritoneal o líneas venosas centrales (Flynn y col., 1999). La infección del aparato genitourinario es en extremo poco frecuente. En las siguientes secciones se citan las infecciones del aparato genitourinario causadas por hongos dematiáceos.

Infección por Curvularia

Una niña sana de 5 años presentó "partículas negras" en su orina, que demostraron ser *Curvularia*. La "infección" se resolvió mediante hidratación (Robson y Carver, 1994).

Infección por Exophiala jeanselmi

Un hombre de 54 años sometido a repetidas aspiraciones de escroto debido a un hidrocele desarrolló epididimitis supurativa con formación de abscesos. La extirpación quirúrgica del contenido del escroto erradicó la infección. Se demostró la presencia de hifas ramificadas concordantes con hifomicosis mediante tinciones fúngicas (PAS y Fontana-Masson). Los cultivos microbiológicos confirmaron *Exophilia jeanselmi* variante *lecaniicorni* (Flynn y col., 1999).

Infección por *Fusarium*

En un hombre de 46 años que requirió trasplante de médula ósea debido a anemia aplásica desarrolló una erupción eritematosa difusa. La biopsia cutánea demostró la presencia en un hongo que en principio se pensó era *Candida*. A pesar de la administración de anfotericina B (dosis total, 299 mg) y ketoconazol (500 mg), el paciente falleció. La autopsia demostró *Fusarium solani* diseminado, con compromiso de pulmones, riñones, bazo, ganglios linfáticos y testículos. La extensa necrosis de los órganos afectados se debía a la oclusión fúngica de las estructuras vasculares (El-Ani, 1990).

Geotricosis

Se encuentra *Geotrichosis candidum* en esputo, heces, orina y secreciones vaginales de individuos normales. Este hongo produce vaginitis que a menudo se confunde con infección por *Candida*. Los agentes antifúngicos tópicos, por ejemplo nistatina, constituyen un tratamiento efectivo (Rippon, 1988, pág. 715). Las infecciones pulmonares pueden simular tuberculosis o infección por aspergilus. Se ha informado infección diseminada y com-

promiso de órganos múltiples, con absceso renal e infección de ganglios linfáticos retroperitoneales en pacientes inmunocomprometidos (Kassamali y col., 1987). Se informó infección de las vías urinarias por *G. candidum* en un paciente con cálculos renales y adenoma paratiroideo. La administración de anfotericina B (900 mg) estabilizó pero no curó la infección (Drach y col., 1968).

Infección por Hansenula fabianii

En un paciente esquizofrénico de 57 años con leucemia linfocítica crónica se desarrolló infección prostática causada por *Hansenula fabianii*. La posible vía de entrada fue la instrumentación uretral del paciente. La infección no respondió a ketoconazol, y requirió anfotericina B IV (dosis total, 2 g) (Dooley y col., 1990).

Infección por Paecilomyces

Se puede encontrar *Paecilomyces* en todo el mundo, en la vegetación en descomposición. A menudo se asocia a desperdicios de frutas y vegetales enlatados y embotellados. Es un contaminante común en el laboratorio de microbiología. Los hongos *Paecilomyces* se caracterizan por tener hifas tabicadas con ramificaciones anchas y características células formadoras de esporas denominadas *fialides*, que se pueden identificar en el material purulento mediante tinción de Gram. Los focos de infección habituales son endoftalmitis, endocarditis y celulitis. Un catéter venoso central fue el origen de la fungemia (*Paecilomyces lilacinus*) en un bebé inmunocomprometido de 18 meses con uropatía obstructiva causada por rabdomiosarcoma de la próstata y la vejiga. La fungemia se resolvió tras la extirpación de la puerta de entrada venosa y el tratamiento con anfotericina B IV (dosis total, 10 mg/kg) (Tan y col., 1992). Se informó un caso de pielonefritis por *Paecilomyces* como complicación de nefrolitiasis; se logró la resolución de la infección tan solo con la corrección de la uropatía obstructiva (Sherwood y Dansky, 1983). Se informó peritonitis por *Paecilomyces variotti* en cuatro pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria. El tratamiento efectivo requirió la extirpación del catéter Tenckhoff en todos los pacientes y tratamiento antifúngico que incluyó lavados peritoneales (anfotericina B, 5 mg/L durante 5 días); anfotericina B IV (dosis total, 1.480 mg) o ketoconazol (0,2-1,2 g/día durante 10 días) (Marzec y col., 1993).

La respuesta de *Paecilomyces* al tratamiento ha variado. Se ha informado que algunas especies son susceptibles a anfotericina B, 5-FC, miconazol, ketoconazol e itroconazol, pero otras variantes presentan resistencia a anfotericina B, 5-FC y fluconazol (Rippon, 1988, pág. 735; Marzec y col., 1993).

Paracoccidioidomicosis

Paracoccidioides brasiliensis causa una enfermedad granulomatosa crónica denominada blastomicosis sudamericana, que simula la tuberculosis o la histoplasmosis. Es una infección originaria de América del Sur, y poco frecuente e inusual en el hemisferio norte. La infección suele causar enfermedad pulmonar o mucocutánea. La infección diseminada puede afectar sistema linfático, intestino, hígado y bazo, si bien también se ha observado infección suprarrenal y testicular (Rippon, 1988, pág. 515). Se ha citado el compromiso ureteral (Schonebeck, 1986). Se puede establecer el diagnóstico a través de la identificación del hongo en tejido o material granulomatoso. Las pruebas cutáneas y los estudios serológicos son útiles para establecer el diagnóstico. Se ha informado la reactivación de paracoccidioidomicosis pulmonar en un varón que requirió supresión inmune para un trasplante renal. Se controló la infección mediante anfotericina B (dosis total, 2 g en un plazo de 3 meses), seguido de ketoconazol (200 mg/día durante 14 meses) (Sugar y col., 1984).

Penicillium

Existen más de 100 especies de *Penicillium;* la mayoría no son patógenos humanos, si bien se sabe que algunas especies han causado infecciones de oído externo o peniciliosis broncopulmonar. En 1911 se informó una infección vesical atribuida a *Penicillium glaucum* (Rippon, 1988, pág. 729). Se detectó otro caso de infección urinaria vesical y renal asociada con *Penicillium citrinum* en un hombre de 56 años con traumatismo renal. El paciente no recibió tratamiento, pero eliminaba "bolas de material rosado por la orina emitida". El material urinario contenía micelio que creció con facilidad en medio de Sabouraud. El paciente falleció luego con el hongo en las vías urinarias, si bien no se sabe con certeza si esta infección contribuyó a su muerte (Gilliam y Vest, 1951). Debido a la escasa frecuencia de infecciones por *Penicillium*, no hay datos suficientes sobre el tratamiento.

Infección por *Pseudallescheria boydii*

Pseudallescheria boydii es un hongo del suelo ampliamente difundido que demostró su patogenicidad en pacientes inmunosuprimidos. En un paciente con leucemia mielógena crónica se desarrolló un fungoma renal (bola fúngica) (Schwartz, 1989).

Rinosporidiosis

Rhinosporidium seeberi es originario de ciertas zonas de India y Sri Lanka. El hongo puede causar inflamación granulomatosa crónica que suele afectar la parte anterior de las narinas. Se puede producir infección uretral en varones, por lo general de 20 a 40 años, con desarrollo de una lesión friable pedunculada del meato que se asemeja a una enfermedad maligna peniana (Ravi y col., 1992). La infección es menos frecuente en mujeres. Se puede determinar el diagnóstico mediante la identificación del hongo en tejido de resección. Se logra el tratamiento adecuado por extracción de la lesión (Sasidharan y col., 1987).

Esporotricosis

Se encuentra *Sporothrix schenckii* en el suelo o la vegetación en descomposición. El hongo penetra por trau-

matismo cutáneo, por ejemplo por espinas, picaduras de insectos o mordeduras de animales. Por lo general, la infección induce una lesión linfocutánea crónica. Puede haber diseminación como consecuencia de la debilidad consecuente a una enfermedad neoplásica, disfunción metabólica o terapéutica con esteroides. También se ha citado el SIDA como factor predisponente de la infección diseminada (Bibler y col., 1986). La diseminación puede comprometer huesos, articulaciones, senos nasales o meninges. Los cambios pulmonares pueden simular una tuberculosis (Rippon, 1988, pág. 333). Se ha producido infección del epidídimo secundaria a *S. schenckii* asociada a infección sistémica (Selman y Hampel, 1982). Se detectó el hongo en el fluido purulento obtenido del escroto. Un paciente con trasplante renal, cálculos renales recurrentes y ureteritis crónica desarrolló esporotricosis urinaria diagnosticada a través del examen histológico. No se citaron tratamientos (Agarwal y col., 1994). Se establece el diagnóstico por la identificación del hongo (caracterizado por levaduras gemantes con forma de cigarro) en muestras de tejido (Bibler y col., 1986). El diagnóstico se confirma mediante técnicas de tinción con anticuerpo fluorescente y estudios serológicos (Rippon, 1988, pág. 345). La terapéutica con yoduro de potasio ha tenido éxito en el tratamiento de la infección cutánea. En la enfermedad diseminada se puede usar anfotericina B IV o 5-FC oral. La terapéutica crónica con fluconazol (200-400 mg/día durante 3 a 6 meses) ha tenido éxito en el tratamiento de las lesiones de las extremidades (Castro y col., 1993); mientras que itraconazol ha sido eficaz en el tratamiento de infección linfocutánea (Sharkey-Mathis y col., 1993).

Tiña y Tricosporo

La *Tinea (cruris, purpureum* o *rubrum*) pueden causar infecciones inguinales, escrotales y crurales que se manifiestan por prurito, eritema y descamación. El compromiso peniano es menos frecuente. El examen de las escamas de la piel con hidróxido de potasio y el cultivo en medio de Sabouraud establecen el diagnóstico (Kumar y col., 1981). Una infección por *Tinea* de la región umbilical produjo un absceso uracal en un hombre sano de 27 años. La infección cutánea se trató con éxito con una preparación tópica de ketoconazol, pero el absceso requirió drenaje quirúrgico (Thompson y col., 1994). Los hongos del género *Trichosporon (T. beigelii, T. capitatum*), antes considerados infecciones superficiales inocuos, ha causado infección invasiva. Se ha identificado *T. beigelii* en el sistema de drenaje urinario de los pacientes en una unidad de cuidados intensivos. Este brote se resolvió mediante la limpieza cuidadosa y el cambio del sistema de drenaje (Stone y Manasse, 1989). La autopsia de un receptor de trasplante de médula ósea de 15 años demostró una infección diseminada y un absceso renal secundario de *T. beigelii* (Haupt y col., 1983).

ACTINOMICETOS

Los *Actinomycetes* se han considerado "formas de transición entre bacterias y hongos"; no obstante, por sus características metabólicas y morfológicas se clasifican como formas superiores de moneras (bacterias) (Rippon, 1988, pág. 15). Los actinomicetos son bacterias filamentosas grampositivas anaerobias que existen como saprófitos del tracto gastrointestinal o la vagina. La infección puede aparecer después de traumatismos o procedimientos dentales que se desarrollan como abscesos cervicofaciales. Las microcolonias de estas infecciones desarrollaron pigmentaciones amarillas denominadas "colonias de azufre" (Scully y col., 1993).

Entre las manifestaciones urogenitales se incluyen abscesos retroperitoneales (Levine y Doyle, 1988), infecciones renales (Crosse y col., 1976; Patel y col., 1983), fístulas renocólicas (Yu y col., 1978), fístula renoduodenal (Cvetkov y col., 1995) y actinomicosis con riñón en herradura (McGibney y Clarke, 1986). En las infecciones renales, el tratamiento de elección es la nefrectomía; no obstante, el tratamiento con antibióticos a largo plazo (6 semanas de penicilina parenteral, 12 millones de unidades/día y 1 año de penicilina oral, 1,2 g/día) resolvió una infección renal sin necesidad de cirugía (Khalaff y col., 1995).

La infección pelviana asociada con el uso prolongado de dispositivos intrauterinos produjo obstrucción ureteral (Brown y Bancewicz, 1982). Se desarrolló una fístula vesicouterina actinomicótica en una mujer de edad avanzada con un pesario vaginal (Buckley y col., 1991). Una mujer de 43 años con un dispositivo intrauterino fue sometida a una cistectomía parcial y ureterostomías cutáneas después de un examen por congelación que dio un diagnóstico erróneo de adenocarcinoma indiferenciado a una masa pelviana actinomicótica. Se efectuó una derivación urinaria después de un mes de tratamiento con penicilina (Maeda y col., 1999). Las actinomicosis han causado infecciones vesicales primarias (Makar y col., 1992) e infecciones uracales (Ellis y col., 1979; Gotoh y col., 1988; Micheli y col., 1999) (fig. 22-21). El manejo incluye extirpación quirúrgica de la masa uracal, 28 días de penicilina IV (20 millones de unidades/día) y 6 meses de amoxicilina (3 g/día).

En un paciente con actinomicosis diseminada se desarrolló un absceso intratesticular (Jani y col., 1990). La infección escrotal se asoció con infección perianal actinomicótica (Sarosdy y col., 1979). La actinomicosis ha causado infección en un seno pilonidal peniano (Rashid y col., 1992). En un hombre joven sometido a cirugía abdominal previa se desarrolló una próstata actinomicótica (de Souza y col., 1985). Se ha asociado infección uretral con la reparación del hipospadias (Weingartner y col., 1992).

La identificación de gránulos de azufre en el tejido infectado es característica de actinomicosis. Una tinción de Gram describe "estructuras filamentosas" ramificadas, grampositivas, con forma de bastones (de Souza y col., 1985). El tratamiento de las infecciones actinomicóticas requiere la extirpación o el debridamiento del tejido infectado y antibióticos antibacterianos. Penicilina IV (20 millones de unidades/día durante 2 semanas) y ampicilina oral (1.500 mg/día durante 4 meses) han dado buenos resultados en el tratamiento de infecciones vesicales (Makar y col., 1992). Otros antibióticos eficaces para el

tratamiento de actinomicosis incluyen tetraciclinas (Ellis y col., 1979), eritromicina (de Souza y col., 1985) y ciprofloxacina (Macfarlane y col., 1993).

AGENTES TERAPÉUTICOS ANTIFÚNGICOS

Anfotericina B

Farmacología

Anfotericina B es un agente antifúngico poliénico con siete dobles enlaces conjugados, un grupo éster interno, un grupo carboxilo libre y una cadena lateral glucosídica con grupos amino primarios (Walsh, 1987). Ejerce actividad fungicida y fungiestática por unión con el componente ergosterol de la membrana celular del hongo, que causa alteraciones en los componentes celulares internos y el flujo de electrólitos (Medoff y Kobayashi, 1980). Para tener efecto sistémico se debe administrar anfotericina B por inyección IV. Anfotericina B se une en alto grado con las proteínas y tiene una vida media prolongada (15 días). Solo el 3% del fármaco se elimina sin cambios por la orina (Como y Dismukes, 1994). Se administró anfotericina B (rango de dosis 54 a 2.242 mg) a 25 mujeres embarazadas con infecciones fúngicas sistémicas. Se observó una anomalía congénita (microcefalia) (King CT y col., 1998). **El tejido placentario retiene anfotericina B, por lo que resulta en un efecto prolongado** (Dean y col., 1994).

Efectos adversos

La administración IV de anfotericina B puede inducir reacciones sistémicas, por ejemplo escalofríos y fiebre. Gigliotti y col. (1987) informaron que el tratamiento previo con ibuprofeno (190 mg/kg) disminuye la incidencia de escalofríos (del 87 al 49% de los pacientes). Se ha informado meperidina IV o dantroleno para el control de los escalofríos por anfotericina B (da Camara y Lane, 1987). Se debe disminuir la dosis de anfotericina B o interrumpir su administración en forma temporaria a fin de controlar estos efectos adversos. Los corticosteroides (20 mg IV) administrados junto con anfotericina B pueden controlar los escalofríos. Entre otras reacciones adversas adjudicadas a anfotericina B se incluyen dolor generalizado, cefaleas, convulsiones, flebitis localizada, anemia y trombocitopenia (Craven, 1982).

Se recomienda el uso de heparina, agujas largas y rotación de los sitios IV para minimizar el riesgo de flebitis. También se observó hipoacusia en casos aislados (Stamm y col., 1987). La nefrotoxicidad de anfotericina B se caracteriza por hematuria, piuria, cilindruria, proteinuria y desequilibrio electrolítico (Branch, 1988). Anfotericina B puede exacerbar los efectos nefrotóxicos de otros agentes, por ejemplo cisplatino (Walsh, 1987).

Un estudio multicéntrico de 239 pacientes inmunosuprimidos que recibieron anfotericina B sistémica debido a aspergilosis probada o sospechada registró una mayor tasa de mortalidad en pacientes con nefrotoxicidad significativa (duplicación de creatinina, o creatinina > 2,5 m/dL)

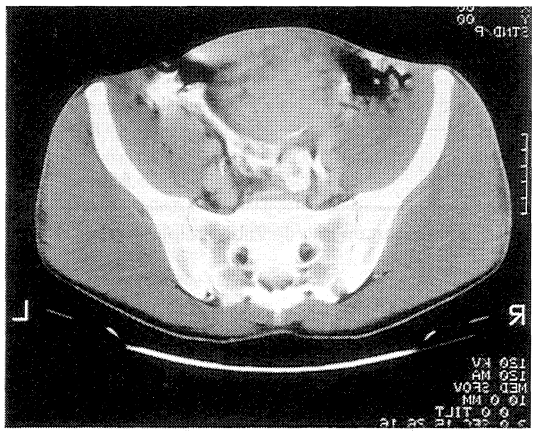


Fig. 22-21. Uraco lleno de actinomicosis. (Con autorización de Micheli E, Hurle R, Losa A et al. Primary actinomycosis of the urachus. Br J Urol 1999;83:144-145.)

(Wingard y col., 1999). Entre las alteraciones electrolíticas se incluyen el vaciamiento de potasio y magnesio. La tasa de filtración glomerular disminuye dentro de las 2 semanas de iniciada la terapéutica, y se suele estabilizar a 20 a 60% de los valores de base con tratamiento continuo (Medoff y Kobayashi, 1980; Branch, 1988). Si la función renal continúa en deterioro (sobre la base de la creatinina sérica) se debe interrumpir el tratamiento hasta que mejore la función renal.

Los estudios clínicos sugieren utilizar suplemento de sodio con solución fisiológica IV o ticarcilina disódica (que se puede usar para tratar las infecciones bacterianas concomitantes) y la hidratación reduce el riesgo de nefrotoxicidad (Branch, 1988). Los pacientes hipertensos que requieren dietas limitadas en sal o diuréticos están en situación de riesgo de toxicidad renal. La disminución de potasio que acompaña la administración de anfotericina B se puede corregir mediante suplementos de potasio (por lo general administración IV). El diurético ahorrador de potasio amilorida puede disminuir la pérdida de este ion (Smith SR y col., 1988). Se han atribuido arritmias cardíacas a la pérdida de sodio y potasio inducida por anfotericina B.

Las formulaciones lipídicas de anfotericina B proveen un eficaz agente antifúngico con menor cantidad de efectos adversos (Wiebe y Degregorio, 1988); No obstante, las observaciones recientes han señalado reacciones anafilácticas asociadas con infusiones farmacológicas liposomales (Cronin y Barron, 1999). Se utilizó anfotericina B liposomal en cuatro pacientes con deterioro de la función renal e infecciones de las vías urinarias debidas a *C. albicans*. Con dosis de 50 mg/día, los urocultivos se transformaban en negativos dentro de los siguientes 4 días. En general, ninguno de los pacientes presentaba un efecto adverso adjudicado al tratamiento estándar con anfotericina B (Ralph y col., 1991).

Las preparaciones de anfotericina B liposomal se han usado en pacientes con infecciones por *Candida* o *Aspergillus*. La eficacia clínica no fue superior a la de las preparaciones estándar con desoxicolato de anfotericina B (Wong, Beringer y col., 1998). Un estudio clínico de 102

Cuadro 22-1. *Agentes antifúngicos sistémicos disponibles y costos diarios**

Año	*Anfotericina B 50 mg*	*Diflucan IV 200 mg*	*Diflucan IV 400 mg*	*Diflucan PO 100 mg*	*Diflucan PO 200 mg*	*Abelcet 100 mg/20 mL*
1997	U$S 5,25	U$S 65,85	U$S 96,25	U$S 5,60	U$S 9,10	U$S 400,00
1998	U$S 5,25	U$S 67,95	U$S 99,35	U$S 5,75	U$S 9,40	U$S 436,00
1999	U$S 5,25	U$S 69,25	U$S 102,00	U$S 5,90	U$S 9,65	U$S 488,00

* Gentileza del Departamento de Farmacología, Centro Médico Maimónides.

pacientes (15 con funguria) en un centro médico comunitario notó que solo el 23% de los pacientes que recibieron desoxicolato de anfotericina B requirieron medicación complementaria para controlar los efectos adversos (Pathak y col., 1998). Ambos estudios arribaron a la conclusión de que el mayor costo (cuadro 22-1) de las formulaciones lipídicas debería restringir su uso a los pacientes que no toleran las preparaciones de anfotericina B estándar (desoxicolato).

Resistencia fúngica a anfotericina B

Se ha observado resistencia fúngica a anfotericina B en *P. boydii*. Un patógeno genitourinario potencial que demostró aumento de la tolerancia a anfotericina B es *C. parapsilosis* (Seidenfeld y col., 1983).

Flucitosina

Farmacología

5-FC es una pirimidina fluorada con peso molecular 129,1. El efecto antifúngico de 5-FC es causado por su conversión a 5-fluorouracilo por acción de la citosina-desaminasa presente en algunas especies fúngicas, pero ausente o en baja concentración en las células de mamíferos. El 5-fluorouracilo es luego convertido a 5-fluorodoxiuridina monofosfato, que actúa sobre la síntesis de proteínas y DNA fúngicos.

Se absorbe con facilidad en el aparato gastrointestinal y tiene amplia distribución en un volumen que se aproxima al agua corporal total. Hay escasa unión a las proteínas plasmáticas (Sande y Mandell, 1985). La vida media en suero varía entre 3 y 5 horas, con buena penetración en el líquido cefalorraquídeo y otros fluidos corporales. Las concentraciones séricas pueden variar entre 70 y 80 µg/mL dentro de 1 a 2 horas de la administración de una dosis de 37,5 mg/kg, que excede la concentración inhibitoria mínima de los hongos sensibles. El fármaco se excreta sin cambios por filtración y puede alcanzar niveles urinarios que varían entre 200 y 500 µg/mL. Se puede administrar una dosis de 100 a 150 mg/kg cada 6 horas; sin embargo, en presencia de insuficiencia renal se debe modificar la dosis en proporción del grado de compromiso renal.

Se puede depurar el fármaco por diálisis; en consecuencia, la insuficiencia renal no debería comprometer su uso (Harder y Hermans, 1975; Wise y col., 1980; Schonebeck, 1986). El tratamiento puede ser de 3 semanas para la infección candidiásica, o más largo para las infecciones por criptococos.

Efectos adversos

Con poca frecuencia se pueden observar náuseas, vómitos, diarrea y enterocolitis. Se detectaron anomalías de la función hepática en el 5% de los pacientes (Sande y Mandell, 1985). Puede haber depresión de la médula ósea con desarrollo de anemia, leucopenia y trombocitopenia. Estas manifestaciones tóxicas se resuelven si se interrumpe el fármaco, pero un caso de anemia aplástica se asoció con 5-FC (Meyer y Axelrod, 1974). No se debe administrar el fármaco durante el embarazo, aunque se ha dado a una embarazada durante el segundo trimestre, sin efectos adversos para el feto (Schonebeck y Segerbrand, 1973). Se ha informado que el manejo exitoso de la infección urinaria por *Candida* varía entre el 50 y el 90% (Harder y Hermans, 1975).

Resistencia al fármaco

Puede haber resistencia primaria al fármaco en el 10% de las infecciones causadas por *C. albicans*, pero la tasa puede ser de hasta el 30% en otras especies de *Candida*. Se observó resistencia secundaria en el 6,2% de los pacientes, dentro de 7 a 10 días de tratamiento. La resistencia fúngica a 5-FC se ha atribuido a falta de citosina-desaminasa o uridinamonofosfato pirofosforilasa, que controla el metabolismo de 5-fluorouracilo. Ciertos hongos pueden tener deficiencia de permeasas que permiten el paso de 5-FC a través de la membrana e interferir en el metabolismo intracelular (Medoff y Kobayashi, 1980). **La elevada incidencia de resistencia a 5-FC por parte de la mayoría de las especies de *Candida* ha limitado el papel de este fármaco en el manejo de la mayoría de las infecciones fúngicas genitourinarias.**

Imidazoles y triazoles

Los imidazoles incluyen los agentes tópicos clotrimazol, econazol y miconazol, ketoconazol (un agente oral) y miconazol IV para el tratamiento sistémico. La capacidad de generar efectos adversos del miconazol ha limitado su aplicación como agente antifúngico sistémico. Limitadas evaluaciones clínicas indican que el miconazol es un eficaz agente de lavado vesical para el tratamiento de cistitis candidiásica (Wise y cl., 1978). El principal mecanismo de acción de los imidazoles es la inhibición del citocromo P-450 que regula el metabolismo de ergosterol fúngico. Los triazoles (itraconazol y fluconazol) tienen estructura química similar a los imidazoles, pero poseen mayor afinidad por las enzimas del citocromo P-450 fúngico que los imidazoles (Como y Dismukes, 1994).

Cuadro 22-2. *Interacciones farmacológicas entre fármacos antifúngicos azol orales*

Efecto y fármaco en cuestión	*Azol afectado*	
	De importancia clínica	*De importancia potencial*
Disminución de concentración en plasma del azol		
Disminuye la absorción de azol		
Antiácidos	Ketoconazol, itraconazol	
Fármacos antagonistas de receptor de H_2	Ketoconazol, itraconazol	Ketoconazol
Sucralfato		
Aumenta el metabolismo de azol		
Isoniacida	Ketoconazol	
Fenitoína	Ketoconazol, itraconazol	
Rifampicina	Ketoconazol, itraconazol	Fluconazol
Aumento de concentración plasmática del fármaco coadministrado		
Ciclosporina	Ketoconazol	Fluconazol, itraconazol
Digoxina		Itraconazol
Fenitoína	Ketoconazol, fluconazol	Itraconazol
Fármacos con sulfoniureas, en especial tolbutamida		Ketoconazol, itraconazol, fluconazol
Terfenadina	Ketoconazol, itraconazol	
Astemizol	Ketoconazol, itraconazol	
Warfarina		Ketoconazol, itraconazol, fluconazol

Adaptado de Como JA, Dismukes WE: Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. N Engl J Med 1994;330:263-272. Copyright 1994 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.

Interacciones farmacológicas

El cuadro 22-2 enumera las interacciones medicamentosas entre los azoles y los agentes de uso común, por ejemplo isoniazida, rifampicina, ciclosporina, tolbutamida y warfarina.

Ketoconazol

El ketoconazol se absorbe del aparato gastrointestinal y se logran picos de concentración plasmática en 1 a 4 horas. **La absorción es limitada si el paciente padece aclorhidria o usa los antiácidos cimetidina o ranitidina.** El fármaco está disponible en comprimidos de 200 mg y 400 mg. Con un dosis de 400 mg se alcanzan niveles séricos de 1,8 a 7,8 μg/mL, lo cual excede la concentración inhibitoria mínima in vitro para la mayoría de los hongos. **Debido a la escasa excreción renal, el ketoconazol produce bajos niveles urinarios, que pueden ser insuficientes para inhibir muchas especies fúngicas; en consecuencia, tiene un papel limitado en el tratamiento de los hongos que pueden infectar el sistema colector urinario y la vejiga** (Wise y col., 1985).

Entre los efectos adversos del ketoconazol se incluyen cefaleas y erupciones cutáneas, además de la elevación de triglicéridos séricos y anomalías de las enzimas hepáticas. El ketoconazol interactúa con el metabolismo esteroide de los mamíferos, que afectan el metabolismo de los andrógenos (cuadro 22-3). Se recomienda una dosis inicial de 400 mg/día con incrementos graduales de 800 mg/día en dosis divididas para los pacientes con infección fúngica invasiva. Puede ser necesario el tratamiento durante varios meses (12 meses o más en coccidioidomicosis diseminada).

En el grupo etario pediátrico se ha utilizado ketoconazol (dosis diarias, 7 a 10 mg/kg en dosis divididas) con buenos resultados. En niños pequeños parece haber mayor incidencia de hepatotoxicidad. Dado que los pacientes trasplantados tienen tendencia a sufrir infecciones fúngicas secundarias, se deben administrar con cuidado imidazoles en los pacientes que requieren ciclosporina. Se producen interacciones farmacológicas entre ciclosporina y los imidazoles, y ketoconazol aumenta los niveles séricos de ciclosporina (Trenk y col., 1987).

Itraconazol

Itraconazol es eficaz en el tratamiento de infecciones causadas por especies de *Aspergillum, Blastomyces, Coccidioides, Histoplasma* y *Sporotrichosis* (Graybill, 1988; Itraconazol, 1993). El fármaco es lipofílico y alcanza niveles tisulares de dos a tres veces superiores al sérico; itraconazol presenta menos efectos adversos que ketoconazol. La dosis de carga recomendada es de 200 mg tres veces al día durante 3 días, seguido de una dosificación de 200 a 400 mg/día. La duración del tratamiento depende de la extensión de la infección (Itraconazol, 1993; Como y Dismukes, 1994).

Fluconazol

Se puede administrar fluconazol por boca o por vía IV. La administración oral no se ve afectada por la presencia de alimentos o la actividad gástrica. El fármaco es hidrosoluble y se obtienen niveles altos con rapidez (10 μg/mL en 2 a 4 horas) en plasma, líquido cefalorraquídeo y orina (las concentraciones pueden superar los 100 μg/mL). Fluconazol es eficaz para el tratamiento de infecciones de las vías urinarias causadas por *Candida, Torulopsis* y *Cryptococcus*. **Fluconazol oral (200 mg/día durante 7 días) tiene efectividad similar a los lavados vesicales con anfotericina B (50 mg/L durante 7 días) para el**

Cuadro 22-3. *Efectos adversos comunes o severos de los fármacos antifúngicos sistémicos*

	Fármaco					
Órgano o sistema	*Anfotericina B*	*Flucitocina*	*Miconazol*	*Ketoconazol*	*Fluconazol*	*Itraconazol*
Tracto gastrointestinal	Náuseas, vómitos, anorexia	Náuseas y vómitos (5% de los pacientes), diarrea, dolor abdominal	Náuseas y vómitos (< 15% de los pacientes)	Náuseas y vómitos (< 10% de los pacientes), dolor abdominal, anorexia	Náuseas y vómitos (< 5% de los pacientes)	Náuseas y vómitos (< 10% de los pacientes)
Piel	–	Erupción	–	Prurito, erupción	Erupción, posiblemente exfoliativa (Síndrome de Stevens-Johnson)	Prurito, erupción
Hígado	–	Elevación asintomática de AT plasmática (7% de los pacientes), hepatitis (rara vez)	–	Elevación asintomática de AT plasmática (2 al 10% de los pacientes), hepatitis	Elevación asintomática de AT plasmática (<1 a 7% de los pacientes), hepatitis	Elevación asintomática de AT plasmática (<1 a 5% de los pacientes), hepatitis (rara vez)
Médula ósea	Anemia	Anemia (menos frecuente), leucopenia, trombocitopenia	Anemia, leucopenia, trombocitopenia	–	–	–
Riñón	Uremia renal (80% de los pacientes), acidosis tubular, hipopotasemia, hipomagnesemia	–	–	–	–	–
Sistema endocrino	–	–	Hiperlipidemia, hiponatremia	Insuficiencia suprarrenal (rara vez), disminución de la libido, impotencia, ginecomastia, irregularidades menstruales	–	Hipopotasemia, hipertensión, edema, impotencia
Otros	Tromboflebitis, cefaleas, fiebre y escalofríos	Confusión, cefaleas	Flebitis, fiebre, psicosis	Cefaleas, fiebre y escalofríos	Cefaleas, convulsiones	Cefaleas, mareos

AT, aminotransferasa.
Adaptado de Como JA, Dismukes WE: Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. N Engl J Med 1994;330:263-272. Copyright 1994 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.

tratamiento de infección candidiásica vesical (Fan-Harvard y col., 1995). **Estudios de casos aislados han informado que fluconazol era efectivo en el tratamiento de infecciones renales y del sistema colector** (Dave y col., 1989; Corbella y col., 1992). En un estudio de 164 pacientes con infección candidiásica invasiva, fluconazol (400 mg/día) logró una tasa de respuestas similar a la de anfotericina B (25-50 mg/kg/día) (66% versus 64%). Los procesos adversos fueron más frecuentes con anfotericina B que con fluconazol (35% versus 5%; $p < 0{,}0001$) (Anaissie y col., 1996).

Fluconazol puede afectar el hígado o la esteroidogénesis, pero en menor grado que los imidazoles. Se observaron anomalías congénitas en un lactante nacido de una mujer que recibió fluconazol por coccidioidomicosis sistémica (Lee BE y col., 1992). Se observó resistencia fúngica al fármaco fluconazol en pacientes con HIV que requirieron tratamiento a largo plazo por candidiasis esofágica (Como y Dismukes, 1994). Se ha informado resistencia fúngica a fluconazol en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos sin tratamiento previo con fluconazol (Goff y col., 1995; Iwen y col., 1995). **Hay evidencia de resistencia fúngica creciente al fármaco en especies de Candida distintas de *C. albicans*** (Ansari y col., 1995; Wise y col., 1999).

En el cuadro 22-4 se presentan las pautas para el tratamiento antifúngico.

Otras modalidades de tratamiento

Alcalinización

El pH ideal para el desarrollo de hongos del género *Candida* varía entre 5,1 y 6,4, es decir, similar al pH urinario. Se ha citado la alcalinización de la orina como método para resolver la candiduria (Schonebeck, 1986). **Estas observaciones parecen ser anecdóticas, dado que ningún estudio clínico ha documentado estos hallazgos.**

Cuadro 22-4. *Pautas para la farmacoterapia de las principales infecciones genitourinarias por hongos*

Enfermedad	*Sitio*	*Fármaco*	*Dosificación**	*Duración**
Aspergilosis	Riñón y sistema colector	Anfotericina B	1,5 mg/kg/día IV ± 50 µg/mL, lavados 40 mL/h	6-18 semanas
		Itraconazol	200 mg oral, dos veces por día	¿1 año?
	Próstata	Anfotericina B	1,5 mg/kg/día IV ± 50 µg/mL, lavados 40 mL/h	Se desconoce
		Itraconazol	200 mg oral, dos veces por día	Se desconoce
Blastomicosis	Próstata	Ketoconazol	400 mg/día oral	> 1 mes
		Anfotericina B	1-3 g dosis total intravenosa	3 meses
	Epidídimo	Ketoconazol	400 mg diarios orales	1 año
Candidiasis e infecciones por *Torulopsis*	Balanitis	Nistatina, clotrimazol	Crema tópica o ungüento	No especificado
		Fluconazol	150 mg/día oral	1 día
	Vaginitis	Nistatina	100.000 unidades por vía intravaginal	14 días
	Vejiga	Fluconazol	150 mg oral	7 días
		Miconazol	200 mg intravaginal	3 días
		Anfotericina B	50 µg/mL, lavados 40 mL/h	4-14 días
		Miconazol	50 µg/mL, lavados 40 mL/h	5 días
		Fluconazol	400 mg de carga, luego 200 mg/día oral	14 días
	Riñón	Anfotericina B	1 g dosis total IV ± 50 µg/mL, lavados 40 mL/h	No especificado
		¿Anfotericina B liposomal?	320-820 (?) mg	7-17 días
	Próstata	Fluconazol	200 mg dos veces por día	6 semanas
Coccidioidomicosis	Riñón	Anfotericina B	> 2 g IV	No especificado
	Próstata	Anfotericina B	2,5 g dosis total IV	4 meses
	Vejiga	Anfotericina B + ketoconazol	2 g dosis total IV +200 mg/día oral	1 año
Criptococosis	Próstata	Anfotericina B	1-3,4 g dosis total IV	No especificado
		Flucitocina	100-150/ mg/kg/día (función renal normal)	4-6 semanas
		Fluconazol	200 mg/día	2-6 meses
Histoplasmosis	Riñón	Anfotericina B	> 2 g IV	Se desconoce
	Próstata	Ketoconazol	600 mg/día	Se desconoce
		Itraconazol ?	200 mg/día	Se desconoce
Mucormicosis	Riñón	Anfotericina B	> 1 g IV	1 mes

* Las entradas solo representan pautas de dosificaciones conocidas. La terapéutica específica se debe personalizar para cada paciente; la elección del fármaco, la dosificación y la duración del tratamiento se determinan en función de las pruebas de sensibilidad, las consideraciones metabólicas y las evidencias de mejoramiento clínicas y de laboratorio.
Adaptado de Wise GJ, Silver DA: Fungal infections of the genitourinary system. J Urol 1993;149:1377-1378.

Alilamina

Las alilaminas (terninafina y naftidina) son una nueva clase de inhibidores biosintéticos del ergosterol que demostraron actividad antifúngica in vitro e in vivo contra dermatofitos (Ghannoum y Rice, 1999). Estos agentes no han tenido un papel importante en el tratamiento de las infecciones fúngicas genitourinarias.

Factor de transferencia

El factor de transferencia derivado de lisados de linfocitos ha sido útil en el tratamiento de coccidioidomicosis generalizada, histoplasmosis y candidiasis mucocutánea crónica (Schulkind y Ayoub, 1980); no obstante, este tratamiento aún está en la etapa de investigación.

Factor estimulante de granulocitos

La neutropenia es el principal factor de riesgo de candidiasis invasiva, aspergilosis y otras patologías fúngicas. Cuatro citocinas (factor estimulador de colonias de granulocitos, factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos, factor estimulador de macrófagos e interferón γ) pueden desempeñar un papel importante como coadyuvantes del tratamiento de infecciones fúngicas invasivas (Rodriguez-Adrian y col., 1998).

Se utilizó factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos junto con anfotericina B para el tratamiento de pacientes con cáncer e infecciones fúngicas invasivas (infección pulmonar por especies de *Aspergillum*, dos pacientes; neumonía e infección diseminada por *Candida*, cinco pacientes, y esporotricosis diseminada, un paciente). Seis de ocho pacientes mostraron cura o respuesta parcial. Se desarrolló síndrome de filtración capilar en tres de los ocho pacientes; dos se recuperaron (Bodey y col., 1993).

No se dispone de datos sobre el tratamiento de infecciones fúngicas genitourinarias mediante factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos.

INFECCIÓN FÚNGICA Y COSTOS DE ATENCIÓN DE LA SALUD

Un análisis estimó que el costo de enfermedad por candidemia en un único episodio de atención es de 34.123 dólares para pacientes de Medicare (Seguro Parcial con Apoyo Federal) y de 44.536 dólares por paciente con seguro de salud privado. Este costo se basa sobre la estadía hospitalaria más prolongada y el tratamiento con fármacos antifúngicos (Rentz y col., 1998). En 1993, en Arizona, los costos hospitalarios directos para 659 pacientes con coccidioidomicosis ascendieron a unos 19

millones de dólares con un costo promedio de 23.899 dólares por internación y una duración de estadía promedio de 10 días (rango 1-125 días) (Coccidioidomicosis, 1996). El cuadro 22-1 cita el incremento de los costos y usos de fármacos antifúngicos requeridos en un centro médico comunitario de 600 camas durante un período de 3 años (1997-1999).

BIBLIOGRAFÍA

Abbas F, Kamal MK, Talati J: Prostatic aspergillosis. J Urol 1995;153: 748-750.

Abernathy RS, Melby JC: Addison's disease in North American blastomycosis. N Engl J Med 1962;266:552-554.

Abramowitz J, Fowler JE Jr, Talluri K, et al: Percutaneous identification and removal of fungus ball from renal pelvis. J Urol 1986;135: 1232-1233.

Abrams DI, Robia M, Blumenfeld W, et al: Disseminated coccidioidomycosis in AIDS. N Engl J Med 1984;310:986-987.

Adams JR, Mata JA, Culkin DJ, et al: Acquired immunodeficiency syndrome manifesting as prostate nodule secondary to cryptococcal infection. Urology 1992;39:289-291.

Agarwal SK, Tiwari SC, Dash SC, et al: Urinary sporotrichosis in a renal allograft recipient. Nephron 1994;60:485.

Agustin J, Lacson S, Raffalli J, et al: Failure of a lipid amphotericin B preparation to eradicate candiduria: Preliminary findings based on three cases. Clin Infect Dis 1999;29:686-687.

Allo MD, Miller J, Townsend T, Tan C: Primary cutaneous aspergillosis associated with Hickman intravenous catheters. N Engl J Med 1987;317:1105-1108.

Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, et al: Management of invasive candidal infections: Results of a prospective randomized multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. Clin Infect Dis 1996;23:964-972.

Andersen GM, Barrat J, Bergan T, et al: A Comparison of single-dose oral fluconazole with 3-day intravaginal clotrimazole in the treatment of vaginal candidiasis. Br J Obstet Gynecol 1989;96:226-232.

Ang BSP, Telenti A, King B, et al: Candidemia from a urinary tract source: Microbiological aspects and clinical significance. Clin Infect Dis 1993;17:662-666.

Ansari SH, Levin MH, Lipshitz S: Letters to the editor: Re: Fluconazole treatment in *Torulopsis glabrata* upper urinary tract infection causing ureteral obstruction. J Urol 1995;154:1870.

Aragona F, Glazel GP, Pavanello L, et al: Upper urinary tract obstruction in children caused by candida fungus balls. Eur Urol 1985;11:188-191.

Areno JP, Campbell GD Jr, George RB: Diagnosis of blastomycosis. Semin Respir Infect 1997;12:252-262.

Asnis DS, Chitkara RK, Jacobson M, Goldstein JA: Invasive aspergillosis: An unusual manifestation of AIDS. N Y State J Med 1988;88:653-655.

Bailly MP, Boibieux A, Biron F, et al: Persistence of *Cryptococcus neoformans* in the prostate: Failure of fluconazole despite high doses. J Infect Dis 1991;164:435-436.

Bartkowski DP, Lanesky JR: Emphysematous prostatitis and cystitis secondary to *Candida albicans*. J Urol 1988;139:1063-1065.

Bartone FF, Hurwitz RS, Rojas EL, et al: The role of percutaneous nephrostomy in the management of obstructing candidiasis of the urinary tract in infants. J Urol 1988;140:338-341.

Beilke MA, Kirmani N: Candida pyelonephritis complicated by fungemia in obstructive uropathy. Br J Urol 1988;62:7-10.

Bell DA, Rose SC, Starr NK, et al: Percutaneous nephrostomy for nonoperative management of fungal urinary tract infections. J Vasc Interv Radiol 1993;4311-315.

Bergner DM, Kraus SM, Duck GB, Lewis R: Systemic blastomycosis presenting with acute prostatic abscess. J Urol 1981;126:132-133.

Bhattacharya S, Bryk D, Wise GJ: Renal pelvic filling defect in a diabetic woman. J Urol 1982;127:751-753.

Bibler MR, Gianis JT: Acute ureteral colic from obstructing renal aspergilloma. Rev Infect Dis 1987;9:790-794.

Bibler MR, Luber HJ, Glueck HI, Estes SA: Disseminated sporotrichosis in a patient with HIV infection after treatment for acquired factor VIII inhibitor. JAMA 1986;256:3125-3126.

Bissada NK, Finkbeiner AE, Redman JF: Prostatic mycosis: Nonsurgical diagnosis and management. Urology 1977;9:327-328.

Blastomycosis–one disease or two? Lancet 1989;1:25-26.

Blum JA: Acute monilial pyohydronephrosis: Report of a case successfully treated with amphotericin B continuous renal pelvis irrigation. J Urol 1966;96:614-618.

Bodey GP, Anaissie E, Gutterman J, Vadhan-Raj S: Role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjuvant therapy for fungal infections in patients with cancer. Clin Infect Dis 1993;17:705-707.

Boelaert JR: Mucormycosis (zygomycosis): Is there news for the clinician? J Infect Dis 1994;28(Suppl 1):1-6.

Boelaert JR, Fenves AZ, Coburn JW: Mucormycosis among patients on dialysis. N Engl J Med 1989;321:190-191.

Bonner JR, Alexander WJ, Dismukes WE, et al: Disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Arch Intern Med 1984;144:2178-2181.

Bozzette SA, Larsen RA, Chiu J, et al: Fluconazole treatment of persistent *Cryptococcus neoformans* prostatic infection in AIDS. Ann Intern Med 1991;115:285-286.

Bradsher RW: Blastomycosis. Clin Infect Dis 1992;14(Suppl 1):S82-S90.

Bradsher RW, Alford RH, Hawkins SS, Spickard WA: Conditions associated with relapse of amphotericin B treated disseminated histoplasmosis. Johns Hopkins Med J 1982:150:127-131.

Braman RT: Cryptococcosis (torulosis) of the prostate. Urology 1981; 17:284-285.

Branch RA: Prevention of amphotericin B induced renal impairment. Arch Intern Med 1988:148:2389-2394.

Brock DJ, Grieco MH: Cryptococcal prostatitis in a patient with sarcoidosis: Response to 5 fluorocytosine. J Urol 1972;107:1017-1021.

Brown R, Bancewicz J: Ureteric obstruction due to pelvic actinomycosis. Br J Surg 1982;69: 156.

Buchman TG, Rossier M, Merz WG, Charache P: Detection of surgical pathogens by an in vitro DNA amplification. Part 1. Rapid identification of *Candida albicans* by in vitro amplification of a fungus-specific gene. Surgery 1990:108:338-346.

Buckley P, McInerney PD, Stephenson TP: Actinomycotic vesicouterine fistula from a wishbone pessary contraceptive device. Br J Urol 1991;68:206-207.

Burke DG, Emancipator SN, Salata RA, et al: Histoplasmosis and kidney disease in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1997:25:281-284.

Bylund DJ, Nanfro JJ, Marsh WL Jr: Coccidioidomycosis of the female genital tract. Arch Pathol Lab Med 1986:110:232-235.

Carvalhal GF, Machado MG, Pompeo A, et al: Mucormycosis presenting as a renal mass in a patient with the human immunodeficiency virus. J Urol 1997;158:2230-2231.

Castro LGM, Belda W Jr, Cuce LC. et al: Successful treatment of sporotrichosis with oral fluconazole: A report of three cases. Br J Dermatol 1993;128:352-356.

Chapin-Robertson K, Bechtel C, Waycott S, et al: Cryptococcal antigen detection from the urine of AIDS patients. Diagn Microbiol Infect Dis 1993;17:197-201.

Chen KTK: Coccidioidomycosis of the epididymis. J Urol 1983;130: 978-979.

Chisholm ER, Hutch JA: Fungus ball (*Candida albicans*) formation in the bladder. J Urol 1961;86:559-562.

Chuck SL, Sande MA: Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1989;321:794-799.

Coccidioidomycosis–Arizona. 1990-1995. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996;45:1069-1073.

Codish SD, Tobias IS, Hannigan M: Combined amphotericin B flucytosine therapy in *Aspergillus* pneumonia. JAMA 1979;241:2418-2419.

Comiter CV, McDonald M, Minton J, et al: Fungal bezoar and bladder rupture secondary to *Candida tropicalis*. Urology 1996;47:439-441.

Como JA, Dismukes WE: Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. N Engl J Med 1994;330:263-272.

Concus AP, Helfand RF, Imber MJ, et al: Cutaneous cryptococcosis mimicking *Molluscum contagiosum* in a patient with AIDS. J Intect Dis 1988;158:897-898.

Conner WT, Drach GW, Bucher WC Ir: Genitourinary aspects of disseminated coccidioidomycosis. J Urol 1975;113:82-88.

Corbella X, Carratala J, Castells M, Berlanga B: Fluconazole treatment in *Torulopsis glabrata* upper urinary tract infection causing ureteral obstruction. J Urol 1992;147:1116-1117.

Cott GR, Smith TW, Hinthorn DR, Liu C: Primary cutaneous histoplasmosis in immunosuppressed patients. JAMA 1979;242:456-457.

Craig MW, Davey WN, Green RA: Conjugal blastomycosis. Am Rev Respir Dis 1970;102:86-90.

Craven PG: Amphotericin B: An update. Drug Ther 1982;12:67-69.

Cronin JE, Barron RL: Anaphylaxis upon switching lipid-containing amphotericin B formulations. Clin Infect Dis 1999-28:1342.

Cross AS: Nosocomial aspergillosis: An increasing problem. J Nosocom Infect 1987;4:6-9.

Crosse JEW, Soderdahl DW, Schamber DT: Renal actinomycosis. Urology 1976;7:309-311.

Cuetara MM, Mallo N, Dalet F: Amphotericin B lavage in the treatment of candidal cystitis. Br J Urol 1972;44:475-480.

Cvetkov MC, Elenkov CH, Georgiev M, et al: Renal actinomycosis complicated by renoduodenal fistula and diabetes mellitus. Br J Urol 1995;75:104-105.

da Camara CC, Lane TW: Dantrolene for amphotericin B induced rigors. (Letter.) Arch Intern Med 1987;147:2220.

Dansky AS, Lynne CM, Politano VA: Disseminated mucommycosis with renal involvement. J Urol 1978;119:275-277.

Dave J, Hickey MM, Wilkin EGL: Fluconazole in renal candidosis. Lancet 1989;1:163-164.

Davidson F: Yeasts and circumcision in the male. Br J Vener Dis 1977; 53:121-122.

Davila RM, Moser SA, Grosso LE: Renal mucormycosis: A case report and review of the literature. J Urol 1991;145:1242-1244.

Dean JL, Wolf IE, Ranzini AC, Laughlin MA: Use of amphotericin B during pregnancy: Case report and review. Clin Intect Dis 1994;18: 364-368.

Dembner AG, Pfister RC: Fungal infection of the urinary tract: Demonstration by antegrade pyelography and drainage by percutaneous nephrostomy. AIR Am J Roentgenol 1977;129:415-418.

Denning DW: Invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1998;26:781-805.

de Repentigny L: Serodiagnosis of candidiasis. aspergillosis and cryptococcosis. Clin Infect Dis 1992;14(Suppl l):S11-S22.

de Repentigny L, Reiss E: Current trends in immunodiagnosis of candidiasis and aspergillosis. Rev Infect Dis 1984;6:301-312.

de Souza E. Katz DA. Dworzack DL. Longo G: Actinomycosis of the prostate. J Urol 1985;133:290-291.

Dismukes WE: Blastomycosis: Leave it to Beaver. N Engl J Med 1986; 314:575-577.

Dismukes WE, Stamm AM, Graybill IR. et al: Treatment of systemic mycosis with ketoconazole: Emphasis on toxicity and clinical response in 52 patients. Ann Intern Med 1983;98:13-20.

Doemeny JM, Banner MP, Shapiro MJ, et al: Percutaneous extraction of renal fungus ball. AIR Am J Roentgenol 1988;150:1331-1332.

Dooley DP, Beckius ML, McAllister CK, Jeffrey BS: Prostatitis caused by *Hansenula fabianii*. J Infect Dis 1990;161:1040-1041.

Drach GW, Carlton CE, Chenault OW, Dykhuizen RF: Fungal superinfection: Geotrichosis of the urinary tract in association with parathyroid adenoma. J Urol 1968;100:82-84.

Drew RH: Pharmacotherapy of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. Ann Pharmacother 1993;27:1510-1518.

Drutz DJ: Urban coccidioidomycosis and histoplasmosis: Sacramento and Indianapolis. N Engl J Med 1979;301:381-382.

Dyess DL, Garrison RN, Fry DE: Candidal sepsis. Implications of polymicrobial blood borne infection. Arch Surg 1985;120:345-348.

Eckstein CW, Kass EJ: Anuria in a newborn secondary to bilateral ureteropelvic fungus balls. J Urol 1982;127:109-110.

Edwards JE: Invasive candida infections. Evolution of a fungal pathogen. N Engl J Med 1991;324:1060-1062.

Eickenberg HU, Amin M, Lich R Jr: Blastomycosis of the genitourinary tract. J Urol 1975;113:650-652.

Einstein HE, Johnson RH: Coccidioidomycosis: New aspects of epidemiology and therapy. Clin Infect Dis 1993;16:349-356.

Eisenberg RL, Hedgcock MW, Shanser JD: *Aspergillus mycetoma* of the renal pelvis associated with ureteropelvic junction obstruction. J Urol 1977;118:466-467.

El-Ani AS: Disseminated infection caused by *Fusarium solani* in a patient with aplastic anemia. N Y State J Med 1990;90:609-610.

Elert A, Von Knobloch R, Nusser R, et al: Isolated candidal prostatitis. J Urol 2000;163:244.

Ellis LR, Kenny GM, Nellans RE: Urogenital aspects of actinomycosis. J Urol 1979;122:132-133.

Eubanks PJ, de Virgilio C, Klein S, Bongard F: Candida sepsis in surgical patients. Am J Sug 1993;166:617-619.

Fan-Harvard P, O'Donovan C, Smith SM, et al: Oral fluconazole versus amphotericin B bladder irrigations for treatment of candidal funguria. Clin Infect Dis 1995;21:960-965.

Fisher JF, Chev WH, Shadomy S, et al: Urinary tract infections due to *Candida albicans*. Rev Infect Dis 1982;4:1107-1118.

Fisher JF, Newman CL, Sobel JD: Yeast in the urine: Solutions for a budding problem. Clin Infect Dis 1995;20:183-189.

Flechner SM, McAninch JW: Aspergillosis of the urinary tract: Ascending route of infection and evolving patterns of disease. J Urol 1981;125:598-601.

Flynn BJ, Bourbeau PP, Cera PJ, et al: Phaeohyphomycosis of the epididymis caused by *Exophiala jeanselmi*. J Urol 1999;162:492-493.

Frye KR, Donovan JM, Drach GW: *Torulopsis glabrata* urinary infections: A review. J Urol 1988;139:1245-1249.

Galgiani JN: Markers of coccidioidomycosis before cardiac or renal transplantation and risk of recurrent infection. Transplantation 1993; 55:1422-1442.

Gallis HA, Berman RA, Cate TR, et al: Fungal infection following renal transplantation. Arch Intern Med 1975;135:1163-1172.

Gerridzen RG, Wesley-James T: Acute ureteral obstruction from candidal cystitis requiring bilateral percutaneous nephrostomies. Urology 1988;32:444-446.

Ghannoum MA, Rice LB: Antifungal agents: Mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. Clin Microbiol Rev 1999;12:501-517.

Gigliotti F, Shenep IL, Lott L, Thornton D: Induction of prostaglandin synthesis as the mechanism responsible for the chills and fever produced by infusing amphotericin. Br J Infect Dis 1987-156:784-789.

Gilliam JS, Vest SA: Penicillium infection of the urinary tract. J Urol 1951;65:484-489.

Godec CJ, Mielnick A, Hilfer J: Primary renal aspergillosis. Urology 1989;34:152-154.

Goff DA, Koletar SL, Buesching WJ, et al: Isolation of fluconazole-resistant *Candida albicans* from human immunodeficiency virus-negative patients never treated with azoles. Clin Infect Dis 1995,20:77-83.

Gokhale PC, Kshirsagar NA, Kahn MU, et al: Treatment of candiduria with liposomal amphotericin B (L-ampB-LRC) in children. J Antimicrob Chemother 1993;33:889-891.

Goldman JM, Wheeler MF: Primary renal candidiasis associated with a penile prosthesis in a diabetic man. J Diabetic Complications 1989; 3:179-80.

Gotoh S, Kura N, Nagahama K, et al: Actinomycosis of urachal remnants. J Urol 1988;140:1534-1535.

Gottesman JE: Coccidioidomycosis of prostate and epididymis with urethrocutaneous fistula. Urology 1974;4:311-314.

Graybill R: Systemic fungal infections. Diagnosis and treatment. I. Therapeutic agents. Infect Dis Clin North Am 1988;2:805-825.

Graybill R, Galgiani N, Jorgensen JH, Strandberg DA: Ketoconazole therapy for fungal urinary tract infections. J Urol 1983;129:68-70.

Gregory MC, Schumann GB, Schumann JL, Argyle JC: The clinical significance of candidal casts. Am J Kidney Dis 1984;4:179-184.

Gustafson TL, Schaffner W, Lavely GB, et al: Invasive aspergillosis in renal transplant recipients: Correlation with corticosteroid therapy. J Infect Dis 1983;148:230-238.

Haas CA, Bodner DR, Hampel N, Resnick MI: Systemic candidiasis presenting with prostatic abscess. Br J Urol 1998;82:450-451.

Hall KA, Copeland JG, Zukoski CF, et al: Markers of coccidioidomycosis before cardiac or renal transplantation and risk of recurrent infection. Transplantation 1993;55:1422-1442.

Hall WJ: Study of antibody coated fungi in patients with funguria and suspected disseminated fungal infections in fungal pyelonephritis. J R Soc Med 1980;73:567-569.

Halpern M, Szabo S, Hochberg E, et al: Renal aspergilloma: An unusual cause of infection in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 1992;92:437-440.

Hamadeh R, Ardehali A, Locksley RM, York MK: Fatal aspergillosis associated with smoking contaminated marijuana in a marrow transplant patient. Chest 1988;94:432-433.

Hamory BH, Wenzel RP: Hospital associated candiduria: Predisposing factors and review of the literature. J Urol 1978;120:444-448.

Harbach LB, Burkholder GV, Goodwin WE: Renal candidiasis. A case of anuria. Br J Urol 1970;42:258-264.
Harder El, Hermans PE: Treatment of fungal infections with flucytosine. Arch Intern Med 1975;135:231-237.
Harold DL, Koff SA, Kass EJ: *Candida albicans* "fungus ball" in bladder. Urology 1977;9:662-663.
Harris AD, Castro J, Sheppard DC, et al: Risk factors for nosocomial candiduria due to *Candida glabrata* and *Candida albicans*. Clin Infect Dis 1999;29:926-928.
Haupt HM, Merz WG, Beschorner WE, et al: Colonization and infection with *Trichosporon* species in the immunosuppressed host. J Infect Dis 1983; 147: 199-203.
Hawkins SS, Gregory DW, Alford RH: Progressive disseminated histoplasmosis: Favorable response to ketoconazole. Ann Intern Med 1981;95:446-449.
Hecht FM, Wheat J, Powderly W, et al: Itraconazole maintenance therapy for histoplasmosis in AIDS: A prospective, multicenter study. J Acquir Immune Defic Syndr 1997;16:100-107.
Hellman RN, Hinrichs J, Sicard G, et al: Cryptococcal pyelonephritis and disseminated cryptococcosis in a renal transplant patient. Arch Intern Med 1981;141:128-130.
Henochowicz S, Sanovic E, Pistole M, et al: Histoplasmosis diagnosed on peripheral blood smear from a patient with AIDS. JAMA 1985; 253:3148.
High KP, Quagliarello VJ: Yeast perinephric abscess: Report of a case and review. Clin Infect Dis 1992;15:128-133.
Hinchey WW, Someren A: Cryptococcal prostatitis. Am J Clin Pathol 1981;75:257-260.
Hitchcock RJI, Pallett MA, Hall MA, Malone PSJ: Urinary tract candidiasis in neonates and infants. Br J Urol 1995;76:252-256.
Hood SV, Bell D, McVey R, et al: Prostatitis and epididymo-orchitis due to *Aspergillus fumigatus* in a patient with AIDS. Clin Infect Dis 1998; 26:229-231.
Hopfer RL: Mycology of candida infections. In Bodey GP, Fainstein V (eds): Candidiasis. New York, Raven, 1985.
Hopwood V, Evans E, Carney J: Rapid diagnosis of vaginal candidosis by latex particle agglutination. J Clin Pathol 1985;38:455-458.
Humayun H, Maliwan N: Emphysematous genital infection caused by *Candida albicans*. J Urol 1982;128:1049-1050.
Hurley R, Winner HL: Experimental renal moniliasis in the mouse. J Pathol Bacteriol 1963;86:75-82.
Huyn MT, Reyes CV: Prostatic cryptococcosis. Urology 1982;20:622-623.
Inoshita T, Youngberg GA, Boelen LJ, Langston J: Blastomycosis presenting with prostatic involvement: Report of 2 cases and review of the literature. J Urol 1983;130:160-162.
Irby PB, Stoller ML, McAninch JW: Fungal bezoars of the upper urinary tract. J Urol 1990;143:447-451.
Itraconazole. Med Lett Drugs Ther 1993;35:7-9.
Iwen PC, Kelly DM, Reed EC, Hinrichs SH: Invasive infection due to *Candida krusei* in immunocompromised patients not treated with fluconazole. Clin Infect Dis 1995;20:342-347.
Jacobs LG, Skidmore EA, Cardoso LA, Ziv F: Bladder irrigation with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections. Clin Infect Dis 1994;18:313-318.
James CL, Lomax-Smith JD: Cryptococcal epididymorchitis complicating steroid therapy for relapsing polychondritis. Pathology 1991;23:256-258.
Jani AN, Casibang V, Mufarrij WA: Disseminated actinomycosis presenting as a testicular mass: A case report. J Urol 1990;143:1012-1014.
Jarvis WR, Martone WJ: Predominant pathogens in hospital infections. J Antimicrob Chemother 1992;29(Suppl A):19-24.
Jaye DL, Waites KB, Moser SA, et al: Comparison of two rapid latex agglutination tests for detection of cryptococcal capsular polysaccharide. Am J Clin Pathol 1998;109:634-641.
Jenkin GA, Choo M, Johnson PDR: Candidal epididymo-orchitis: Case repon and review. Clin Infect Dis 1998;26:942-945.
Jinadu BA, Welch G, Talbot R, et al: Update: Coccidioidomycosis–California, 1991-1993. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1994;43:421-423.
Johnson JR, Ireton RC, Lipsky BA: Emphysematous pyelonephritis caused by *Candida albicans*. J Urol 1986;135:80-82.
Kan VL: Polymerase chain reaction for the diagnosis of candidemia. J Infect Dis 1993;168:779-783.
Kassamali H, Anaissie E, Ro J, et al: Disseminated *Geotrichum candidum* infection. J Clin Microbiol 1987;25:1782-1783.
Kauffman CA, Slama TG, Wheat LJ: *Hisloplasma capsulate* epididymitis. J Urol 1981;125:434-435.
Kauffman CA, Tan JS: *Torulopsis glabrata* renal infection. Am J Med 1974;57:217-224.
Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, et al, and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group: A Prospective Multicenter Surveillance Study of Funguria in Hospitalized Patients. Clin Infect Dis 2000;30:14-18.
Keane PF, McKenna M, Johnston SR: Fungal bezoar causing ureteric obstruction. Br J Urol 1993;72:Z47-248.
Keizer JJ, Strand WR, Betts JM, Johnson M: Diagnosis and management of obstructive renal candidiasis in the neonate. Infect Urol 1993;6:24-30.
Khalaff H, Srigley JR. Klotz LH: Recognition of renal actinomycosis: Nephrectomy can be avoided. Report of a case. Can J Surg 1995;38: 77-79.
Khauli RB, Kalash S, Young JD Jr: *Torulopsis glabrata* perinephric abscess. J Urol 1983;130:968-970.
King C, Finley R, Chapman SW: Prostatic cryptococcal infection. Ann Intern Med 1990; 113:720.
King CT, Rogers PD, Clearly JD, Chapman SW: Antifungal therapy during pregnancy. Clin Infect Dis 1998;27:1151-1160.
Klein BS, Vergeront JM, Weeks RJ, et al: Isolation of *Blastomyces dermatitidis* in soil associated with a large outbreak of blastomycosis in Wisconsin. N Engl J Med 1986;314:529-534.
Klein JJ, Watanakunakorn C: Hospital acquired fungemia: Its natural course and clinical significance. Am J Med 1979;67:51-58.
Kocak T, Tunc M, Karaman MI, et al: *Candida albicans* infection in solitary kidney presenting as anuria. Br J Urol 1991;68:550.
Komshian SV, Uwaydah AK, Sobel JD, Crane LR: Fungemia caused by candidal species and *Torulopsis glabrata* in the hospitalized patient: Frequency, characteristics and evaluation of factors influencing outcome. Rev Infect Dis 1989;11:379-390.
Kovacs JA, Kovacs AA, Polis M, et al: Cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1985;103:533-538.
Kozinn PJ, Taschdjian CL, Goldberg PK, et al: Advances in the diagnosis of renal candidiasis. J Urol 1978;119:184-187.
Kremery V, Trupl J, Kridl J, Danisovicova A: Renal abscess and fungemia due to *Torulopsis glabrata*: Successful treatment with drainage and fluconazole. Clin Infect Dis 1994;18:116.
Krieger JN: Vaginitis. Current concepts of etiology, diagnosis and treatment. AUA Update Series 1983;2(35):Part I, pp 2-7.
Kumar B, Talwar P, Kaur S: Penile tinea. Mycopathologia 1981;75: 169-172.
Kuntze JR, Herman MH, Evans SG: Genitourinary coccidioidomycosis. J Urol 1988;140:370-374.
Langston C, Roberts DA, Porter GA, Bennett WM: Renal phycomycosis. J Urol 1973;109:941-944.
Larsen RA. Bozzette S, McCutchan A, et al, and the California Collaborative Treatment Group: Persistent *Crypococcus neoformans* infection of the prostate after successful treatment of meningitis. Ann Intern Med 1989;111:125-128.
Lawrence MA, Ginsberg D, Slein JP, et al: Coccidioidomycosis prostatitis associated with prostate cancer. Br J Urol 1999;84:372-373.
Lee BE, Feinberg M, Abraham JJ, Murthy ARK: Congenital malformations in an infant born to a woman treated with fluconazole. Pediatr Infect Dis J 1992;12:1062-1064.
Lee J, Jones PH, Williams PF: Hypoadrenal crisis caused by disseminated histoplasmosis. J Infect 1993;27:181-183.
Lehner T: Systemic candidiasis and renal involvement. Lancet 1964;1: 1414-1416.
Leiter E, Whitehead ED, Desai SB: Fungus balls in renal pelvis. N Y State J Med 1982;82:64-66.
Lentino JR, Zielinski A, Stachowski M, et al: Prostatic abscess due to *Candida albicans*. J Infect Dis 1984;149:282.
Levine LA, Doyle CJ: Retroperitoneal actinomycosis: A case report and review of the literature. J Urol 1988:140:367-369.
Lief M, Sarfarazi F: Prostatic cryptococcosis in acquired immune deficiency syndrome. Urology 1986;28:318-319.
Louria DB, Stiff DP, Bennet B: Disseminated moniliasis in the adult: Medicine 1962;41:307-337.
Low Al, Tulloch AGS, England EJ: Phycomycosis of the kidney associated with transient immune defect and treated with clotrimazole. J Urol 1974; 111:732-734.

Lucas GM, Tucker P, Merz WG: Primary cutaneous *Aspergillus nidulans* infection associated with a Hickman catheter in a patient with neutropenia. Clin Infect Dis 1999:29:1594-1596.
Luno MA, Tortoledo ME: Histologic identification and pathological patterns of disease due to *Candida*. In Bodey GP, Fainstein V (eds): Candidiasis. New York, Raven, 1985, p 13.
Lye WC, Lee EJC, Tung KH, Sinniah R: Bilateral ureteric strictures secondary to candidiasis. Br J Urol 1991;67:551-552.
MacDonald L, Baker C, Chenoweth C: Risk factors for candidemia in a children's hospital. Clin Infect Dis 1998;26:642-645.
Macfarlane DJ, Tucker JG, Kemp RJ: Treatment of recalcitrant actinomycosis with ciprofloxacin. J Infect 1993;27:177-180.
Maeda H. Shichiri Y, Kinoshita H, et al: Urinary undiversion for pelvic Actinomycees: A long term follow up. Int J Urol 1999;6:111-113.
Makar AP, Michielsen JP, Boeckx GJ, Van Marck EA: Primary actinomycosis of the urinary bladder. Br J Urol 1992;70:205-206.
Malin JM Jr, Anderson EE, Weber CH: North American blastomycosis of the urogenital tract. J Urol 1969;102:754-757.
Mamo GJ, Rivero MA, Jacobs SC: Cryptococcal prostatic abscess associated with the acquired immunodeficiency syndrome. J Urol 1992; 148:889-890.
Marans HY, Mandell W, Kislak JW, et al: Prostatic abscess due to *Histoplasma* capsulate in the acquired immunodeficiency syndrome. J Urol 1991;145:1275-1276.
Martinez-Jabaloyas J, Osca JM, Ruiz JL, et al: Renal aspergillosis and AIDS. Eur Urol 1995;27:167-169.
Marzec A, Heron LG, Pritchard RC, et al: *Paecilomyces* variety in peritoneal dialysate. J Clin Microbiol 1993;31:2392-2395.
McGibney D, Clarke PB: Primary renal actinomycosis in the presence of horseshoe kidney. Br J Urol 1986;58:566.
McGinnis MR, Ajello L, Beneke ES, et al: Taxonomic and nomenclature evaluation of the genera *Candida* and *Torulopsis*. J Clin Microbiol 1984;20:813-814.
Medoff G, Kobayashi GS: Strategies in the treatment of systemic fungal infections. N Engl J Med 1980;302:145-155.
Melchior J, Mebust WK, Valk WL: Ureteral colic from a fungus ball: Unusual presentation of systemic aspergillosis. J Urol 1972;108:698-699.
Meunier-Carpentier F, Kiehn TE, Armstrong D: Fungemia in the immunocompromised host. Changing patterns, antigenemia, high mortality. Am J Med 1981;71:363-370.
Meyer R, Axelrod JL: Fatal aplastic anemia resulting from flucytosine. JAMA 1974;228:1573.
Micheli E, Hurle R, Losa A, et al: Primary actinomycosis of the urachus. Br J Urol 1999;83: 144- 145.
Minkowitz S, Koffler D, Zak FG: *Torulopsis glabrata* septicemia. Am J Med 1963;34:252-255.
Mitwalli A, Malik GH, Al-Wakeel J, et al: Mucormycosis of the graft in a renal transplant patient. Nephrol Dial Transplant 1994;9:718-720.
Morrison VA, Haake RJ, Weisdorf DJ: The spectrum of non-*Candida* fungal infections following bone marrow transplantation. Medicine 1993;72:78-89.
Moulder MK: Thrush of the urinary bladder: Case report. J Urol 1948; 59:420-426.
Mouzin EL, Beilke MA: Female genital blastomycosis. Case report and review. Clin Infect Dis 1996;22:718-719.
Muncan P, Wise GJ: Early detection of candiduria by polymerase chain reaction in high risk patients. J Urol 1996;156:154-156.
Nassoura Z, Ivatury RR, Simon RJ, et al: Candiduria as an early marker of disseminated intection in critically ill surgical patients: The role of fluconazole therapy. J Trauma 1993;35:290-294.
Navarro EE, Almario JS, Schaufele RL, et al: Quantitative urine cultures do not reliably detect renal candidiasis in rabbits. J Clin Microbiol 1997;35:3292-3297.
Ness MJ, Vaughan WP, Woods GL: Candida antigen latex test for detection of invasive candidiasis in immunocompromised patients. J Infect Dis 1989;159:495-502.
Nguyen MH, Peacock JE Jr, Morris AJ, et al: The changing face of candidemia: Emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. Am J Med 1996;100:617-623.
Nguyen MH, Peacock JE Jr, Tanner DC, et al: Therapeutic approaches in patients with candidemia. Arch Intern Med 1995;133:2429-2435.
Niku S, Dalgleish G, Devendra G: Coccidioidomycosis of the prostate gland. Urology 1998;52:127.
Noe HN, Tonkin ILD: Renal candidiasis in the neonate. J Urol 1982;127: 517-519.
Odds FC: Candidiasis of the urinary tract. In Odds FC (ed): Candida and Candidosis. London, Bailliere Tindall, 1988.
Odds FC, Webster CE, Mayuranathan P, Simmons PD: Candida concentrations in the vagina and their association with signs and symptoms of vaginal candidosis. J Med Vet Mycol 1988;26:277-283.
Oral fluconazole for vaginal candidiasis. Med Lett Drugs Ther 1994: 36:81-82.
Orr WA, Mulholland SG, Walzak MP Jr: Genitourinary tract involvement with systemic mycosis. J Urol 1972;107:1047-1050.
Papadopoulos KI, Castor B, Klingspor L, et al: Bilateral isolated adrenal coccidioidomycosis. J Intern Med 1996;293:275-278.
Pappas PG, Threlkeld MG, Besole GD, et al: Blastomycosis in immunocompromised patients. Medichle 1993;72:311-325.
Patel BJ, Moskowitz H, Hashmat A: Unilateral renal actinomycosis. Urology 1983;21:172-174.
Pathak A, Pien FD, Carvalho L: Amphotericin B in a community hospital, with special emphasis on side effects. Clin Infect Dis 1998;26: 334-338.
Paya CV: Fungal infections in solid-organ transplantation. Clin Infect Dis 1993;16:677-688.
Peppas DS, Moul J, McLeod DG: *Candida albicans* corpora abscess following penile prosthesis placement. J Urol 1988;140:1541-1542.
Perduca M, Maragoni E, Filice G, et al: Fungaemia in hospitalized patients. Mycoses 1995;38:385-387.
Perfect JR, Seaworth BA: Penile cryptococcosis with review of mycotic infections of penis. Urology 1985;25:528-531.
Petersen EA, Friedman BA, Crowder ED, Rifkind D: Coccidioidouria: Clinical significance. Ann Intern Med 1976;85:34-38.
Piketty C, George F, Weiss L, et al: Renal aspergilloma in AIDS. Am J Med 1993;94:557-558.
Pizzo PA: Fever in immunocompromised patients. N Engl J Med 1999; 341:893-900.
Pluemecke G, Williams J, Elliott D, Paul LC: Renal transplant artery rupture secondary to *Candida* infection. Nephron 1992;61;18-101.
Preminger B, Gerard PS, Lutwick L, et al: Histoplasmosis of the penis. J Urol 1993;149:848-850.
Price MJ, Lewis EL, Carmalt JE: Coccidioidomycosis of prostate gland. Urology 1982;19:653-655.
Prout GR Jr, Goddard AR: Renal mucormycosis. Survival after nephrectomy and amphotericin B therapy. N Engl J Med 1960;263:1246-1248.
Ralph ED, Barber KR, Grant CWM: Liposomal amphotericin B: An effective nontoxic preparation for the treatment of urinary tract infections caused by *Candida albicans*. Am J Nephrol 1991;11:118-122.
Ralph ED, Plaxton WR, Sharpe MD: Treatment of severe pulmonary blastomycosis with oral itraconazole: Case report. Clin Infect Dis 1999;29:1336-1337.
Randall RE Jr, Stacy WK, Toone EC, et al: Cryptococcal pyelonephrtis. N Engl J Med 1968;279:60-65.
Randhawa HS, Chaturvedi S, Bazaz-Malik G, et al: Epididymal histoplasmosis diagnosed by isolation of *Histoplasma* capsulate from semen. Mycopathologica 1995; 131:173-177.
Rashid A-MH, Williams RM, Parry D, Malone PR: Actinomycosis associated with pilonidal sinus of the penis. J Urol 1992,148:405-406.
Ravi R, Mallikarjuna VS, Chaturvedi HK: Rhinosporidiosis mimicking penile malignancy. Urol Int 1992;49:224-226.
Reddy LV, Kumar A, Kurup VP: Specific amplification of *Aspergilla fumigatus* DNA by polymerase chain reaction. Mol Cell Probes 1993; 7:121-126.
Rentz AM, Halpern MT, Bowden R: The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. Clin Infect Dis 1998;27:781-788.
Rimondi AP, Bianchini E, Panzavolta R, et al: Addison's disease caused by adrenal blastomycosis; A case report with fine needle aspiration (FNA) cytology. Cytopathology 1995;6:277-279.
Rippon JW: The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. In Medical Mycology, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988.
Robinson PJ, Pocock RD, Frank JD: The management of obstructive renal candidiasis in the neonate. Br J Urol 1987;59:380-382.
Robson AM, Craver RD: Curvularia urinary tract infection. A case report. Pediatr Nephrol 1994;8:83-84.
Rodriguez-Adrian LJ, Grazziutti ML, Rex JH, Anaissie EJ: The potential role of cytokine therapy for fungal infections in patients with can-

cer: Is recovery from neutropenia all that is needed? Clin Infect Dis 1998;26:1270-1278.
Rohner TJ Jr, Tuliszewski RM: Fungal cystitis: Awareness, diagnosis and treatment. J Urol 1980;124:142-144.
Rubin H, Furcolow ML, Yates JL, Brasher CA: The course and prognosis of histoplasmosis. Am J Med 1959;27:278-288.
Sales JL, Mundy HB: Renal candidiasis: Diagnosis and management. Can J Surg 1973:16:139-143.
Salyer WR, Salyer DC: Involvement of the kidney and prostate in cryptococcosis. J Urol 1973;109:695-698.
Sande MA, Mandell GL: Antimicrobial agents: Antifungal and antiviral agents. In Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F (eds): The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 7th ed. New York, Macmillan, 1985, pp 1219-1239.
Sandin KJ, Light JK, Holzman M, Donovan WH: Candida pyelonephritis complicating traumatic C5 quadriplegia: Diagnosis and management. Arch Phys Med Rehabil 1991;72:243-246.
Sane SY, Deshmukh SS: Total renal infarct and perirenal abscess caused by phycomycosis. J Postgrad Med 1988;34:44B-47B.
Sanford JP: The enigma of candiduria: Evolution of bladder irrigation with amphotericin B for management—from anecdote to dogma and a lesson from Machiavelli. Clin Infect Dis 1993;16:145-147.
Santos J, Espigado P, Romero C, et al: Isolated renal mucormycosis in two AIDS patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:430-432.
Sarosdy MF, Brock WA, Parsons CL: Scrotal actinomycosis. J Urol 1979;121:256-257.
Sasidharan K, Subramonian P, Moni VN, et al: Urethral rhinosporidiosis: Analysis of 27 cases. Br J Urol 1987;59:66-69.
Scerpella EG, Alhalel R: An unusual cause of acute renal failure: Bilateral ureteral obstruction due to *Candida tropicalis* fungus balls. Clin Infect Dis 1994;18:440-442.
Schonebeck J: Fungal infections of the urinary tract. In Walsh PC, Gittes RP, Perlmutter AD, Stamey TA (eds): Campbell's Urology, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1986, pp 1025-1036.
Schonebeck J, Segerbrand E: *Candida albicans* septicaemia during first half of pregnancy successfully treated with 5 fluorocytosine. BMJ 1973;4:337-338.
Schroter GPJ, Bakshandeh K, Husberg BS, Weil R III: Coccidioidomycosis and renal transplantation. Transplantation 1977;23:485-489.
Schulkind ML, Ayoub EM: Transfer facor and its clinical application. Adv Pediatr 1980;27:89-115.
Schuman P, Sobel JD, Ohmit SE, et al, for the HIV Epidemiology Research Study (HERS) Group: Mucosal candidal colonization and candidiasis in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 1998;27:1161-1167.
Schwartz DA: Organ-specific variation in the morphology of the fungomas (fungus balls) of *Pseudoallescheria boydii*. Development within necrotic host tissue. Arch Pathol Lab Med 1989;113:476-480.
Scott RA, Gallis HA, Livengood CH: Phycomycosis of the vulva. Am J Obstet Gynecol 1985;153:675-676.
Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, McNeely BU: Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercise. N Engl J Med 1987;317:946-953.
Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, McNeely BU: Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercise. N Engl J Med 1988;319:629-640.
Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, McNeely BU: Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercise. N Engl J Med 1993;329:264-269.
Seidenfeld SM, Cooper BH, Smith JW, et al: Amphotericin B tolerance: A characteristic of *Candida parapsilosis* not shared by other Candida species. J Infect Dis 1983;147:116-119.
Seidenfeld SM, LeMaistre CF, Setiawan H, Munford RS: Emphysematous pyelonephritis caused by *Candida tropicalis*. J Infect Dis 1982; 146:569.
Selman SH, Hampel N: Systemic sporotrichosis: Diagnosis through biopsy of epididymal mass. Urology 1982;20:620-621.
Seo R, Oysau R, Schaeffer A: Blastomycosis of the epididymis and prostate. Urology 1997;50:980-982.
Shah B, Taylor HC, Pillay I, et al: Adrenal insufficiency due to cryptococcosis. JAMA 1986;256:3247-3249.
Sharkey-Mathis PK, Kauffman CA, Graybill JR: Treatment of sporotrichosis with itraconazole. Am J Med 1993;95:279-285.
Sheaff M, Ahsan Z, Badenoch D, Baithun S: A rare cause of epididymoorchitis. Br J Urol 1995;75:250-251.
Shelp WD, Wen SF, Weinstein AB: Ureteropelvic obstruction caused by *Candida* pyelitis in homotransplanted kidney. Arch Intern Med 1966; 117:401-404.
Sherwood JA, Dansky AS: *Paecilomyces* pyelonephritis complicating nephrolithiasis and review of *Paecilomyces* infections. J Urol 1983: 130:526-528.
Sheynkin YR, Wise GJ: Fungal infections of the perivesical space. J Urol 1995;153:722-724.
Short KL, Harty JI, Amin M, Short LF: The use of ketoconazole to treat systemic blastomycosis presenting as acute epididymitis. J Urol 1983;129:382-384.
Sills M, Schwartz A, Weg JG: Conjugal histoplasmosis: A consequence of progressive dissemination in the index case after steroid therapy. Ann Intern Med 1973;79:221-224.
Siminovitch JMP, Herman GP: *Tornlopsis glabrata* fungal cystitis. Urology 1984;24:343-344.
Singh CR, Lytle WF Jr: Cystitis emphysematous caused by *Candida albicans*. J Urol 1983;130:1171-1173.
Smith MB, Schnadig VJ, Zaharopoulos P, Van Hook C: Disseminated *Histoplasma capsulatum* infection presenting as genital ulcerations. Obstet Cynecol 1997;89:842-844.
Smith SR, Galloway MJ, Reilly JT, Davies TJ: Amiloride prevents amphotericin B related hypokalemia in neutropenic patients. J Clin Pathol 1988;41:494-497.
Sobel JD: Recurrent vulvovaginal candidiasis. A prospective study of the efficacy of maintenance ketoconazole therapy. N Engl J Med 1986;315:1455-1458.
Sobel JD, Chaim W: Treatment of *Torulopsis glabrata* vaginitis: Retrospective review of boric acid therapy. Clin Infect Dis 1997;24:649-652.
Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, et al, and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group: Candiduria: A randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. Clin Infect Dis 2000;30:19-24.
Solomkin JS, Flohr A, Simmons RL: *Candida* infections in surgical patients. Dose requirements and toxicity of amphotericin B. Ann Surg 1982;195:177-185.
Sonda LP, Amendola MA: *Candida* pyocalix: Unusual complication of prolonged nephrostomy drainage. J Urol 1985;134:722-724.
Stamm AM, Diasio RB, Dismukes WE, et al: Toxicity of amphotericin B plus flucytosine in 104 patients with cryptococcal meningitis. Am J Med 1987;83:236-242.
Stein M, Laor E, Tolia BM, Reid RE: Unusual case of renal *Candida* fungus balls. Urology 1993;41:49-51.
Stevens DA: Coccidioidomycosis. N Engl J Med 1995;332:1077-1082.
Stone J, Manasse R: Pseudoepidemic of urinary tract infections due to *Trichosporon beigelii*. Infect Control Hosp Epidemiol 1989;10:312-315.
Sugar AM, Restrepo A, Stevens DA: Paracoccidioidomycosis in the immunosuppressed host: Report of a case and review of the literature. Am Rev Respir Dis 1984;129:340-342.
Suits T, Wise GJ, Walters B: Candidal antigenemia. A prognostic determinant. J Urol 1989;141:1381-1384.
Sung JP, Sun SSY, Crutchlow PF: Coccidioidomycosis of the prostate gland and its therapy. J Urol 1979;121:127-128.
Superdock KR, Dummer JS, Koch MO, et al: Disseminated histoplasmosis presenting as urinary tract obstruction in a renal transplant unit. Am J Kidney Dis 1994;23:600-604.
Swartz MA, Schofeld RH, Muchmore HG: Unilateral adrenal enlargement due to *Histoplasma capsulatum*. Clin Infect Dis 1996;23:813-815.
Takeuchi H, Tomoyoshi T: *Torulopsis* infection extensively involving the urinary tract. Urology 1983;22:173-175.
Talluri G, Mangone C, Freyle J, et al: Polymerase chain reaction used to detect candidemia in patients with candiduria. Urology 1998;51: 501-505.
Talluri G, Marella VK, Shirizian D, Wise GJ: Immune response in patients with persistent candiduria and occult candidemia. J Urol 1999; 162:1361-1364.
Tan TQ, Ogden AK, Tillman J, et al: *Paecilomyces lilacinus* catheter-related fungemia in an immunocompromised pediatric patient. J Clin Microbiol 1992;30:2479-2483.
Taylor GD, Buchanan-Chell M, Kirkland T, et al: Trends and sources of nosocomial fungemia. Mycoses 1994;37:187-190.
Thompson NP, Stoker DL, Springall RG: Urachal abscess as a complication of tinea corporis. Br J Urol 1994;73:319.

Thompson WC, Brock JW: *Torulopsis glabrata* perinephric abscess: A case report. J Urol 1983;130:529-530.
Trenk D, Brett W, Jahnchen E, Birnbaum D: Time course of cyclosporin/itraconazole interaction. Lancet 1987;2:1335-1336.
Urinary tract candidosis. Lancet 1988;2:1000-1002.
Vapnek JM, McAninch JW: AIDS and the urologist. Infect Urol 1990; 3:101-107.
Vartivarian SE, Anaissie EJ, Bodey GP: Emerging fungal pathogens in immunocompromised patients: Classification, diagnosis, and management. Clin Infect Dis 1993;17(Suppl 2):S487-S491.
Vesa J, Bielsa O, Arango O, et al: Massive renal infarction due to mucormycosis in an AIDS patient. Infection 1992;20:234-236.
Viale P, Di Matteo A, Sisti M, et al: Isolated kidney localization of invasive aspergillosis in a patient with AIDS. Scand J Infect Dis 1995; 26:767-770.
Wainer S, Cooper PA, Gouws H, Akierman A: Prospective study fluconazole therapy in systemic neonatal fungal infection. Pediatr Infect Dis J 1997;16:763-767.
Walsh TJ: Recent advances in the treatment of systemic fungal infections. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1987;9:769-778.
Walterspiel JN, Kaplan SL, Fishman I, Scott FB: Fungal infections associated with artificial urethral sphincters in children. J Urol 1986; 135:1245-1246.
Warshawsky AB, Keiller D, Gittes RF: Bilateral renal aspergillosis. J Urol 1975;113:8-11.
Weingartner K, Elsebach K, Bittinger A, et al: Paraurethral actinomycosis. Urol Int 1992;49:179-180.
Weinstein MA, Graham RC Jr, Resnick MI: Predisposing factors of systemic fungal infections of the genitourinary tract. J Urol 1995; 154:160-163.
Weng DE, Wilson WH, Little R, Walsh TJ: Successful management of isolated renal zygomycosis: Case report and review. Clin Infect Dis 1998;26:601-605.
Wheat J: Histoplasmosis: Experience during outbreaks in Indianapolis and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1997;7:339-354.
Wheat LJ, Connolly-Stringfield BS, Blair R, et al: Effect of successful treatment with amphotericin B on *Histoplasma capsulatum* variety *capsulatum* polysaccharide antigen levels in patients with AIDS and histoplasmosis. Am J Med 1992;92:153-160.
Wheat LJ, Kohler RB, Tewari RP: Diagnosis of disseminated histoplasmosis by detection of *Histoplasma capsulatum* antigen in serum and urine specimens. N Engl J Med 1986;314:83-88.
Wiebe VJ, Degregorio MW: Liposome encapsulated amphotericin B: A promising new treatment for disseminated fungal infections. Rev Infect Dis 1988;10:1097-1101.
Wiesenfeld HC, Berg SR, Sweet RL: *Torulopsis glabrata* pelvic abscess and fungemia. Obstet Gynecol 1994;83:887-889.
Williams JC, Schned AR, Richardson AR, et al: Fatal genito-urinary mucormycosis in a patient with undiagnosed diabetes. Clin Infect Dis 1995;21:682-684.
Wilson DA, Muchmore KG, Tisdal RG, et al: Histoplasmosis of the adrenal glands studied by CT. Radiology 1984;150:779-783.
Wingard JR, Kubilis P, Lee L, et al: Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. Clin Infect Dis 1999;29:1402-1407.
Wipf MD, Scriven RR, Stewart SC: Coccidioidomycosis of the prostate: First case report of dissemination of disease after transurethral resection of prostate. (Abstract 666.) Presented at the American Urological Association Annual Meeting, Las Vegas, Nevada, April 1983.
Wise GJ: Ureteral stent in management of fungal pyonephrosis due to *Torulopsis glabrata*. Urology 1984;24:128-129.
Wise GJ: Genitourinary candidal infection. AUA Update Series 1989; 8(25):194-200.
Wise GJ: Amphotericin B in urological practice. J Urol 1990;144:215-223.
Wise GJ, Goldberg PE, Kozinn PJ: Do the imidazoles have a role in the management of genitourinary fungal infections? J Urol 1985;133:61-64.
Wise GJ, Goldman WM, Goldberg PE, Rothenberg R: Miconazole: A cost effective antifungal genitourinary irrigant. J Urol 1987;138: 1413-1415.
Wise GJ, Kozinn PJ, Goldberg PE: Flucytosine in the management of genitourinary candidiasis. Five years of experience. J Urol 1980;124: 70-72.
Wise GJ, Kozinn PJ, Goldberg PE: Amphotericin B as a urologic irrigant in the management of non-invasive candiduria. J Urol 1982;128: 82-84.
Wise GJ, Talluri GS, Marella VK: Fungal infections of the genitourinary system: Manifestations, diagnosis and treatment. In Carson CC III (ed): Infections in Urology. Urol Clin North Am 1999;26:701-718.
Wong SY, Allen DM: Transmission of disseminated histoplasmosis via cadaveric renal transplantation: Case report. Clin Infect Dis 1992;14: 232-234.
Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ: Treatment of funguria. JAMA 1992;267:2780-2785.
Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ: Lipid formulations of amphotericin B: Clinical efficacy and toxicities. Clin Infect Dis 1998; 27:603-618.
Yinnon AM, Woodin KA, Powell KR: *Candida lusitaniae* infection in the newborn: Case report and review of the literature. Pediatr Infect Dis J 1992;11:878-880.
Young RC, Bennett JE, Vogel CL, et al: Aspergillosis. The spectrum of disease in 98 patients. Medicine 1970,49:147-173.
Yu HHY, Yim CM, Leong CH: Primary actinomycosis of kidney presenting with reno-colic fistula. Br J Urol 1978;50:40.
Yu S, Provet J: Prostatic abscess due to *Candida tropicalis* in a nonacquired immunodeficiency syndrome patient. J Urol 1992;148:1536-1538.
Zincke H, Furlow WL, Farrow GM: *Candida albicans* cystitis: Report of a case with special emphasis on diagnosis and treatment. J Urol 1973;109:612-614.